

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1925

THÈSE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

N°
208

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

YVES KERMORGANT

né le 1^{er} janvier 1892, à Paris.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ÉTIOLOGIE DES OREILLONS

Président : M. Ch. ACHARD, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1925

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1925

THÈSE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

YVES KERMORGANT

né le 4^{er} janvier 1892, à Paris.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ÉTIOLOGIE DES OREILLONS

Président : M. CH. ACHARD, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

1925

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen. Professeurs

Anatomie	
Anatomie médico-chirurgicale.	
Physiologie	
Physique médicale.	
Chimie organique et chimie générale	
Bactériologie.	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Pathologie et thérapeutique générales	
Pathologie médicale	
Pathologie chirurgicale.	
Anatomie pathologique.	
Histologie	
Pharmacologie et matière médicale	
Thérapeutique	
Hygiène	
Médecine légale	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	
Pathologie expérimentale et comparée.	
Clinique médicale	
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies du système nerveux.	
Clinique des maladies contagieuses	
Clinique chirurgicale	
Clinique ophtalmologique.	
Clinique des maladies des voies urinaires	
Clinique d'accouchements.	
Clinique gynécologique.	
Clinique chirurgicale infantile	
Clinique thérapeutique	
Clinique oto-rhino-laryngologique.	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique.	

M. ROGER.
MM.
NICOLAS.
CUNEO.
CH. RICHET.
N....
DESGREZ.
BEZANÇON.
BRUMPT.
MARCEL LABBÉ.
SICARD.
LECENE.
ROUSSY.
PRENANT.
RICHAUD.
CARNOT.
BERNARD.
BALTHAZARD.
MENETRIER.
ROGER.
ACHARD.
WIDAL.
GILBERT.
CHAUFFARD.
MARFAN.
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
JEANSELME.
GUILLAIN.
TEISSIER.
DELBET.
LEJARS.
HARTMANN.
GOSSET.
TERRIEN.
LEGUEU.
COUVELAIRE.
BRINDEAU.
JEANNIN.
J.-L. FAURE.
OMBREDANNE.
VAQUEZ.
SEBILEAU.
DUVAL.
SERGENT.



Agrégés en exercice :

MM. ABRAMI	MM. CLERC	MM. LARDENNOIS	MM. PHILIBERT
ALGLAVE	DEBRÉ	LE LORIER	RIBIERRE
AUBERTIN	DUVOIR	LEMAITRE	CH. RICHET fils
BASSET	ECALLE	LEMIERRE	ROUVIERE
BAUDOUIN	FIESSINGER	LEVY-SOLAL	STROHL
BINET	FOIX	LHERMITTE	TANON
BLANCHETIÈRE	GARNIER	LIAN	TIFFENEAU
BRANCA	HARVIER	MATHIEU	VAUDESCAL
BRULÉ	HEITZ-BOYER	METZGER	VELTER
BUSQUET	HOVELACQUE	MOCQUOT	VERNE
CADENAT	I. DE JONG	MONDOR	VILLARET
CHAMPY	JOYEUX.	MOURE	
CHIRAY	HENRI LABBÉ	MULON	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR A. KERMORGANT

MÉDECIN INSPECTEUR GÉNÉRAL DES TROUPES COLONIALES
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A MA MÈRE

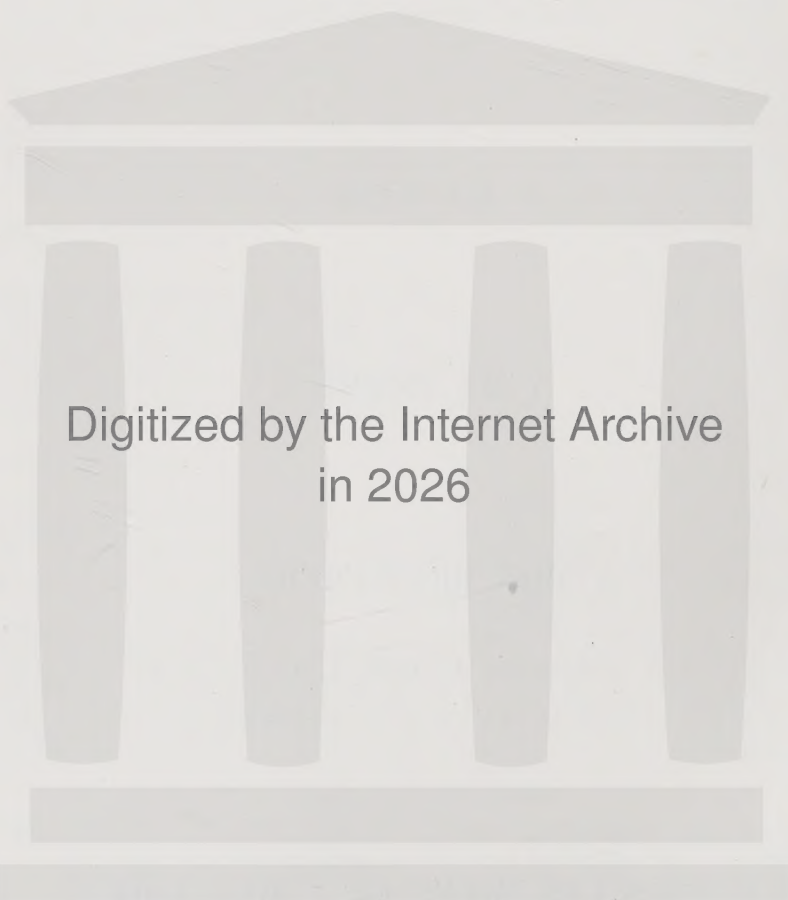
A MA FEMME

A MON BEAU-FRÈRE

MONSIEUR J. BERTHON

INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE DOCTEUR LASNET

*En hommage à sa personne et à tous les médecins coloniaux
que j'ai connus et sous les ordres desquels j'ai eu l'honneur de
servir.*

AUX DOCTEURS MALLEIN ET PASTEAU

En souvenir d'une œuvre commune.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JULES BORDET

*En reconnaissance de l'accueil qu'il a bien voulu nous réserver
à l'Institut Pasteur de Bruxelles.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. ACHARD

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

En reconnaissance de l'appui et des encouragements qu'il nous a toujours donnés au cours de nos études et de l'honneur qu'il nous fait d'accepter la présidence de cette thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage bénévole :

MESSIEURS LES DOCTEURS ROCHARD (*in memoriam*) ET CAUSSADE

Stage officiel :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD.

Externat :

MESSIEURS LES DOCTEURS ROCHARD ET MOUCHET, BRAULT ET CLERC

MESSIEURS LES PROFESSEURS ACHARD ET JEANSELME

MESSIEURS LES DOCTEURS LOEPER ET FAROY

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

Internat :

1920-1921 : MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MARIE

ET MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉRI

1921-1922 : MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

1922-1923 : MESSIEURS LES DOCTEURS RICHARDIÈRE, DEBRÉ
ET TIXIER

1923-1924 : MESSIEURS LES DOCTEURS MÉRY, APERT, HEUYER,
TOURAINÉ ET HUBER

1924 : MESSIEURS LES DOCTEURS STEVENIN ET DEBRÉ.

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS DOUAY, Ch. FOIX, CADENAT, CHEVALLIER
ET J.-C. BLOCH.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MESSIEURS LES PROFESSEURS SEBILEAU ET JEANNIN.

MESSIEURS LES DOCTEURS GUIMBELLOT, GERNEZ, LAUBRY,
GRENET, RIBIERRE, GUILLEMOT, PINARD, MARTIN, ROUILLARD,
FLANDIN, FEUILLÉE, BOUTTIER (*in memoriam*).

A MES COLLÈGUES

MESSIEURS LES DOCTEURS COTONI, LEBLANC, THIERS, MOUZON,
BINET.

Nous tenons à remercier MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT, MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DEBRÉ, MESSIEURS LES DOCTEURS AVIRAGNET, LEREBOULLET, GUILLEMOT, médecins des hôpitaux, MONSIEUR LE DOCTEUR VEILLON, médecin de l'hôpital Pasteur, MADEMOISELLE PETOT, MESSIEURS JANET, LELONG, DAYRAS, DUCHON, internes des hôpitaux, MONSIEUR D'HOURL, médecin assistant à l'hôpital Pasteur, d'avoir bien voulu mettre à notre disposition les malades de leurs services et de nous avoir ainsi permis de poursuivre nos recherches.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P.-E. ROUX

Hommage d'admiration et de profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CALMETTE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Permettez-moi, Monsieur, de vous remercier d'avoir bien voulu, en m'accueillant depuis longtemps comme un des vôtres, me guider de vos conseils et de vos encouragements depuis le début de ma carrière médicale. Recevez ici, Monsieur, l'expression de ma respectueuse affection et de mon complet dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. MARTIN

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

En témoignage de respectueux dévouement et en remerciement de l'intérêt et de l'extrême bienveillance qu'il nous a toujours montrés.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MESNIL

MEMBRE DE L'INSTITUT

Avec l'expression de notre gratitude pour ses précieux conseils.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PETTIT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

En remerciement de l'enseignement que nous avons reçu de lui.

A MONSIEUR P. JEANTET

CHEF DU LABORATOIRE DE PHOTOMICROGRAPHIE

*En témoignage de notre amitié et en remerciement de sa
précieuse collaboration pour l'illustration de cette thèse.*

A MES COLLABORATEURS

MESSIEURS LES DOCTEURS WILMOTH, JANET, PICHON, BOCAGE.

MESSIEURS GARCIN, RENARD, HAYE ET DUCHON.

MADemoisELLE ZIRNHELT.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A.-T. SALIMBENI

CHEF DE SERVICE A L'INSTITUT PASTEUR
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Vous avez bien voulu, Monsieur, m'accueillir dans votre laboratoire, me faire profiter de votre enseignement journalier, me guider de vos conseils et faire de moi votre intime collaborateur. Recevez l'expression de mon dévouement et de mon affectueuse reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ÉTIOLOGIE DES OREILLONS

HISTORIQUE

« Dans l'île de Thasos, durant l'automne, vers l'équinoxe et pendant que
« les Pléiades furent sur l'horizon, pluies abondantes doucement continues
« avec les vents du Midi; hiver austral, petits vents du Nord, sécheresse;
« en somme, tout l'hiver eut une apparence de printemps. Le printemps, à
« son tour, eut des vents du Midi, des fraîcheurs et des petites pluies. L'été
« fut, en général, nuageux et sans eau, avec peu de force et sans régularité.
« Toutes les circonstances atmosphériques ayant été australes et avec
« sécheresse, un intervalle où la constitution fut contraire et boréale, au
« début du printemps, fit naître quelques casus; ces fièvres furent généra-
« lement modérées, il y eut peu d'hémorragies nasales et aucun des malades
« ne mourut. Il se forma des oreillons, chez plusieurs d'un seul côté, chez
« le plus grand nombre des deux côtés, mais sans que le malade ait de la
« fièvre et fût obligé de s'aliter, quelques-uns eurent un peu de chaleur; ces
« tumeurs se dissipèrent chez tous sans accident; aucun ne suppura, ainsi que
« cela arrive aux tumeurs nées d'une autre cause. Voici quels en étaient les
« caractères : elles étaient molles, grandes, diffuses, sans inflammation, sans
« douleur; elles disparurent chez tous sans aucun signe. Elles se manifes-
« tèrent chez des adolescents, chez les hommes dans la fleur de l'âge, surtout
« chez ceux qui se livraient aux exercices gymnastiques de la palestra; peu
« de femmes en furent atteintes. La plupart de ces malades avaient des toux
« sèches, ils toussaient et n'expectoraient rien et la voix devenait rauque.
« Chez quelques-uns bientôt, chez d'autres plus tard, il se formait une
« inflammation douloureuse du testicule, tantôt d'un seul côté, tantôt des
« deux, les uns avaient de la fièvre, les autres n'en avaient point; la plupart
« en souffraient beaucoup... Du reste, les Thasiens ne vinrent pas chercher
« du secours dans l'officine du médecin. »

(*Hippocrate*, trad. LITTRE, t. II, 1840, p. 600).

Bien que la parotidite ourlienne ait été ainsi complètement individualisée, dès le iv^e siècle avant l'ère chrétienne, par Hippocrate, elle n'en devait pas moins être à nouveau confondue pendant de longs siècles avec les phlegmons et adénites des régions voisines. Ce n'est qu'au xviii^e siècle que les oreillons sont considérés à nouveau comme une entité clinique bien définie et différenciés des affections rhumatismales avec lesquelles leur caractère fluxionnaire les avait fait classer, ou des maladies catarrhales dans lesquelles la coexistence d'une angine les avait fait ranger.

Tandis que la description clinique des oreillons se reconstituait ainsi peu à peu, la notion de leur contagiosité se dégageait en même temps, de plus en plus. Laghi, de Bologne, eut, en 1753, l'idée de la contagion des oreillons, conception confirmée par Mangor de Vibourg en 1773. A propos d'une épidémie d'extension rapide, ce dernier écrivait : « *Contagium salutavi, nam aliter genealogiam ejus de domo in domum et de homine in hominem explicare nequeo.* »

L'affinité des oreillons avec les fièvres éruptives et la rougeole, en particulier, attirait, dès la même époque, l'attention de Pratolongo qui signalait le fait à propos d'une épidémie survenue à Gênes en 1782 et en référait à Borsieri. Cette notion devait être reprise plus tard par Riliet, par Trousseau, et développée par Guéneau de Mussy qui, en 1868, disait dans une de ses cliniques :

« Je donne le nom de phlegmon parotidien à l'affection le
« plus habituellement désignée sous le nom de parotide; elle
« est caractérisée par la tuméfaction inflammatoire de la
« glande de ce nom, l'inflammation semble débiter par le tissu
« conjonctif interposé entre les acini et envahit les éléments
« sécréteurs. Le phlegmon parotidien ne saurait être confondu
« avec les oreillons qui ont été également appelés parotides
« par quelques médecins. Les oreillons constituent une mala-
« die contagieuse, épidémique, dont le gonflement de la paro-
« tide est la manifestation principale, mais qui peut envahir
« simultanément ou même exclusivement les autres glandes
« salivaires; le travail morbide peut même se porter sur
« d'autres organes sécréteurs comme les testicules, les ma-
« melles, les ovaires, etc.

« Les oreillons, comme l'a si judicieusement remarqué
« Trousseau, offrent les plus grandes analogies avec les fièvres
« éruptives et, si mes observations personnelles ne me font
« pas illusion, ce rapprochement deviendrait plus étroit encore
« par la coexistence d'un état congestif avec tuméfaction de
« la muqueuse buccale, plus accusée vers les dernières
« molaires, vers la face interne des joues autour de l'orifice du
« canal de Sténon, dans la partie antérieure de la voûte pala-
« tine, qui m'a paru constituer un véritable énanthème et être
« sur le système tégumentaire la manifestation de cette
« maladie. »

Kelsch, dans son *Traité des maladies épidémiques*, poussera encore plus loin la comparaison et rapprochera les oreillons des affections contagieuses à développement buccal, telles que la stomatite ulcéro-membraneuse et la diphtérie.

Ainsi, la nature infectieuse, l'allure clinique spéciale, l'épidémiologie des oreillons font de cette maladie, avant l'ère bactériologique, une affection nettement classée. Elle devait, dès l'origine de cette science, susciter de nombreuses études qui peuvent se résumer en quelques mots : on a d'abord cherché à isoler, suivant les méthodes successivement en usage, l'agent étiologique; à vérifier la présence du microbe supposé tel, dans les manifestations multiples de l'infection; enfin, à reproduire expérimentalement la maladie. Les tentatives faites avec les divers germes successivement incriminés n'ayant pas réussi, on a essayé, avec plus ou moins de succès, d'inoculer directement les animaux avec le matériel infectant, prélevé sur le malade, employé tel que ou après filtration sur bougies.

Nous exposerons donc successivement : les recherches bactériologiques proprement dites, puis les différents essais de transmission expérimentale.

RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES.

Les premières recherches bactériologiques ont été faites par Capitan et Charrin à l'occasion d'une épidémie d'oreillons survenue à l'Ecole Polytechnique en 1881. Ces auteurs, après avoir recueilli le sang des malades par piqûre du doigt, isolèrent et cultivèrent des microbes parfois sphériques,

parfois allongés en bacille ou en bâtonnet. Le travail de Capitan et Charrin devait susciter toute une série de recherches dont on retrouve mention dans les cliniques de Jaccoud en 1883 à propos des constatations faites par Netter, et dans la thèse de Karth, élève de Bouchard en 1883; Boinet, Ollivier, en 1885, signalent la présence de germes analogues. Bordas, en 1889, à propos d'une épidémie de caserne, publie l'étude assez approfondie d'un bâtonnet qu'il identifie à l'un de ceux trouvés par Capitan-Charrin et qu'il désigne sous le nom de *Bacillus parotidis*. Letzerich devait, six ans plus tard, incriminer un autre bacille comme étant l'agent étiologique des oreillons.

Dans les recherches de Laveran et Catrin publiées en 1893, le germe incriminé n'est plus un bacille, mais un diplocoque disposé en zooglée ou en tétrade que ces auteurs retrouvent, du reste, 84 fois sur 120 examens au cours des diverses manifestations cliniques des oreillons.

Ce germe fut inoculé au chien et au cobaye sans grand succès; injecté au lapin au niveau du testicule, il y détermina, par contre, une orchite aiguë, sans suppuration et sans atrophie consécutive.

Les différents auteurs qui, dans la suite, de 1893 à 1902, ont fait des recherches bactériologiques sur les oreillons (Antony, Ferré et Busquet, Meeray et Walsh, Lemoine, Bein et Michaelis, Leyden, Fridel Pick, Carrière) ont trouvé plus souvent le germe de Laveran-Catrin que celui de Capitan-Charrin.

De 1904 à 1906, Teissier et Esmein publient toute une série d'expériences et de travaux sur la bactériologie des oreillons. Sur 45 hémocultures ils obtinrent, le plus souvent à l'état de pureté, un microbe qu'ils rapprochèrent du germe trouvé par Laveran-Catrin et qu'ils classèrent parmi les tétragènes. Ayant exalté la virulence de ce germe par passage d'animal à animal, Teissier et Esmein arrivent à déterminer chez le cobaye un « gonflement testiculaire avec léger épanchement de la vaginale, et une congestion œdémateuse des deux testicules ». Ils comparèrent cette congestion viscérale avec les lésions observées au cours d'une autopsie par Lemoine et Lapasset en 1905. En outre, ces mêmes auteurs constatèrent, dans 11 cas sur 12, l'existence d'un pouvoir agglutinant du sérum des malades

vis-à-vis de ce tétragène ; le taux d'agglutination allant parfois jusqu'au 1/300. L'ensemble de ces faits, confirmés dans leur intégralité en 1907 par Korentschewsky, permit à Teissier et Esmein de considérer, à un moment donné, les oreillons comme la conséquence d'une infection tétragénique atténuée ; mais ces auteurs furent eux-mêmes obligés plus tard de reconnaître que, malgré un certain nombre de faits favorables à ce mode d'interprétation, le rôle spécifique du tétragène dans l'étiologie des oreillons n'était pas suffisamment prouvé.

Tous ces travaux sur lesquels nous croyons inutile d'insister plus longuement, car ils ne donnèrent aucun résultat décisif, furent suivis d'une série de recherches faites dans le but de reproduire expérimentalement la maladie par l'emploi de produits virulents, utilisés tels quels, ou après filtration.

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE.

La première tentative de reproduction expérimentale des oreillons par l'emploi direct d'une sécrétion pathologique a été faite par Joseph, cité par Fehr, qui essaya, — sans aucun succès d'ailleurs —, d'infecter la bouche de sujets sains avec ses doigts souillés par la salive des malades.

En 1913, Nicolle et Conseil recueillirent par ponction la sérosité de glandes enflammées et l'inoculèrent directement dans la parotide de trois singes (*macacus sinicus*). Dans ces trois cas, ils observèrent au vingt-septième jour, seizième jour, vingt-sixième jour, une réaction thermique. Un des singes présenta, en outre, un léger gonflement de la parotide gauche avec impotence douloureuse de l'articulation temporo-maxillaire correspondante. Ces réactions thermiques étaient toujours accompagnées d'une modification de la formule sanguine avec mononucléose marquée. Nicolle et Conseil ont pu, en même temps, vérifier sur un de leurs bonnets chinois, qu'une première inoculation avait mis l'animal à l'abri d'une seconde infection ; aussi conclurent-ils en disant : « Si fruste que soit cette infection elle n'en est pas moins spécifique puisqu'une première atteinte expérimentale vaccine contre l'inoculation d'épreuve. »

D'autres auteurs, au contraire, se sont servi, comme maté-

riel infectant, de la salive des malades atteints d'oreillons, après filtration.

En expérimentant sur le lapin, et en utilisant la salive des oreillards, filtrée sur Berkefeld W, Saverio Granata, en 1908, a réalisé le premier la transmission expérimentale de la maladie. Les lapins inoculés directement dans la parotide ou sous la peau présentèrent après quelques jours (?) d'incubation une tuméfaction parotidienne durable, n'aboutissant pas à la suppuration, tandis que l'inoculation intraveineuse n'était suivie que d'une élévation thermique passagère.

Gordon, en 1914, réussit, en inoculant des singes, par la voie intra-cérébrale, avec de la salive filtrée, à déterminer chez trois d'entre eux la mort avec des symptômes méningés. Le quatrième aurait présenté, en outre, une parotidite avec trismus ; mais la maladie ne put être transmise en série.

Martha Wollstein a relaté, en 1916 et en 1918, une série d'expériences particulièrement intéressantes faites en prenant comme animal d'expériences le chat et, comme source de virus, la salive filtrée sur Berkefeld W. D'après ses travaux, il semble résulter que le virus se trouve dans la salive surtout pendant les trois premiers jours, exceptionnellement le sixième jour, jamais après le neuvième jour de la maladie. L'étude d'une forme particulièrement grave de l'affection permit même de déceler la présence du virus dans le sang.

Au cours de la maladie expérimentale déterminée chez le chat par inoculation intra-parotidienne unilatérale, Wollstein observa une phase d'incubation de cinq à huit jours suivie de l'apparition d'une parotidite unilatérale. L'évolution de la maladie fut d'une semaine et elle se termina par le retour à l'état normal. L'injection intra-testiculaire de cette même salive filtrée provoqua l'orchite chez le chat. L'auteur réussit à transmettre la maladie ourlienne d'animal à animal au moyen du liquide de broyage de parotide centrifugé.

Il semble donc, d'après ces expériences, que le virus des oreillons puisse être classé parmi les « virus filtrables ». Ces faits viennent, en outre, confirmer la possibilité déjà indiquée par Granata, Nicolle, Conseil et Gordon, de la transmission des oreillons à l'animal.

Wollstein compléta son Mémoire par l'étude histologique des

lésions créées par le virus des oreillons au niveau du testicule et de la parotide, lésions qui concordent, du reste, avec la description donnée en 1908 par Dopter et Repaci, à propos du seul cas d'oreillons mortel bien étudié au point de vue anatomo-pathologique.

Aussi, nous ne pouvons mieux faire que de reproduire, en 1925, comme conclusion à cet historique, la phrase prononcée par Pasteur en 1881, au cours d'une visite à l'Ecole Polytechnique pendant l'épidémie et recueillie par Védrennes : « Aucun des résultats acquis ne doit être considéré comme définitif, mais devenir, quand l'occasion s'en présentera, l'objet de nouvelles études en dirigeant les recherches sur la salive des malades. »

INTRODUCTION

Ayant eu l'occasion, pendant notre internat, d'observer dans les différents services de l'hôpital des Enfants-Malades, des cas de contagion intra-hospitalière d'oreillons, nous résolûmes d'en entreprendre l'étude bactériologique.

Pour avoir quelques chances de succès, il nous a semblé indispensable de nous dégager le plus possible des connaissances acquises en ignorant volontairement les travaux antérieurs afin d'éviter toute idée préconçue, quitte à comparer ultérieurement nos résultats avec ceux fournis par les expériences de nos devanciers.

Toute recherche bactériologique ayant pour but la solution d'un problème non encore résolu nécessite à notre avis une méthode d'investigation nouvelle, basée avant toute chose sur l'étude clinique approfondie de la maladie en cause et adaptée chaque fois à l'infection envisagée.

En ce qui concerne les oreillons il nous paraissait évident que l'agent infectieux, après avoir pénétré dans l'organisme par la voie buccale, devait pouvoir s'y cultiver avant de déterminer la parotidite infectieuse. La préexistence dans certains cas, la coexistence fréquente dans d'autres, d'une angine avec stomatite, constituaient en effet une présomption en faveur d'un stade buccal de la maladie ourlienne. Nous basant sur l'ensemble de ces faits nous avons utilisé pour nos recherches le matériel virulent recueilli par lavage de la cavité buccale avec de l'eau physiologique, de préférence à la sérosité parotidienne. Nous n'aurions pu prélever par ponction de ces glandes qu'une quantité minime de liquide contenant sans doute le germe spécifique,

mais d'une virulence vraisemblablement déjà atténuée par les réactions de défense de l'organisme. L'évolution clinique de la maladie, la chute de la température à l'apparition des localisations glandulaires constituaient encore des faits à l'appui de cette hypothèse : nous avons pu ultérieurement en vérifier le bien-fondé en comparant les résultats des expériences de Nicolle-Conseil avec ceux de Wollstein et les nôtres.

De même nous n'avons pas eu recours à l'hémoculture, l'étude clinique des oreillons permettant de supposer que le passage dans le sang du virus spécifique, lorsqu'il existe, doit être d'une durée très limitée.

Ayant décidé d'utiliser le virus ourlien pendant sa présence dans la cavité buccale, nous avons employé comme matériel d'inoculation et de culture le liquide de lavage de la bouche.

Nos premières expériences nous ont permis de reproduire, chez le singe, la maladie humaine avec tous ses signes cliniques par l'emploi direct de ce matériel virulent. Bien que la salive des sujets atteints d'oreillons contienne beaucoup de germes divers, en ensemençant le liquide ayant servi au lavage de la bouche sur un milieu anaérobie à base de sérum de cheval, nous avons obtenu au bout de quelques passages une culture contenant exclusivement un bacille et un spirochète. Nous avons pu déterminer chez les animaux toutes les manifestations cliniques de la maladie ourlienne par l'inoculation de ces cultures. En outre, nous avons précisé le rôle du spirochète et de la bactérie et nos recherches nous ont conduits à considérer le spirochète contenu dans nos cultures comme l'agent spécifique de l'infection ourlienne expérimentale, hypothèse confirmée par la présence de cet organisme au niveau des lésions testiculaire et parotidienne. La constatation dans le sérum des malades convalescents de quelques-unes des réactions biologiques de l'immunité nous a apporté la preuve du rôle de ce spirochète dans l'étiologie de l'infection ourlienne chez l'homme.

Une fois en possession de la culture, l'étude morphologique de ce spirochète devait nous conduire à celle de son cycle évolutif. Nos connaissances, sur le cycle évolutif des spirochètes en général, étant très incomplètes, nous nous sommes efforcé de pousser aussi loin que possible nos recherches à ce sujet, dans

l'espoir que les données acquises sur l'un d'eux pourraient faciliter la solution de bien des points encore obscurs dans l'évolution de ces micro-organismes.

La démonstration de l'existence d'un germe visible et colorable dans une maladie considérée jusqu'à ce jour comme due à un virus filtrant, la nécessité absolue d'une symbiose bactérienne pour faciliter la culture *in vitro* de cet organisme, les déterminations cliniques multiples des oreillons depuis la parotidite jusqu'au rhumatisme articulaire ouïlien, élargissaient encore le cadre du sujet. Aussi avons-nous fait une étude beaucoup plus complète de ce spirochète qu'il n'était nécessaire pour la démonstration de son rôle étiologique.

La première partie de cette thèse aura trait à l'étude bactériologique du germe envisagé. Nous décrirons d'abord le milieu dans lequel on peut obtenir le développement du spirochète, puis la morphologie et les propriétés biologiques de ce dernier. Nous passerons ensuite en revue les principaux caractères de la bactérie. Nous terminerons enfin par l'étude de la culture mixte.

La seconde partie sera consacrée à la reproduction expérimentale des oreillons. Nous conclurons en indiquant les possibilités thérapeutiques nouvelles résultant de ces notions, dans le traitement de cette affection contre laquelle nous étions jusqu'ici complètement désarmés.

L'intérêt principal de l'étude de cet organisme réside dans la symbiose nécessaire d'une bactérie pour son développement *in vitro*. Nous devons donc commencer l'étude du spirochète en indiquant son milieu de culture.

CHAPITRE PREMIER

MILIEU DE CULTURE

Nous avons utilisé un milieu constitué par :

Sérum de lapin	200 cent. cubes.
Extrait de globules rouges de cheval	50 cent. cubes.
Eau physiologique à 8 p. 1.000	750 cent. cubes.

Chacun des éléments qui entrent dans la composition du milieu doit être l'objet de soins particuliers, tous indispensables à la bonne réussite de la culture.

SÉRUM DE LAPIN : Nous saignons habituellement les lapins à la carotide au moyen de tubes à saignée. Une fois le caillot rétracté, on sépare le sérum et on le laisse une huitaine de jours à la glacière.

SÉRUM PHYSIOLOGIQUE : Le sérum physiologique, préparé avec de l'eau redistillée et du chlorure de sodium chimiquement pur, est stérilisé à l'autoclave, vingt minutes à 120°.

L'extrait de globules rouges de cheval (1) est ajouté avant la filtration.

On fait tiédir ce milieu pour le faire passer plus aisément à travers un filtre Chamberland F.

(1) L'extrait globulaire de globules rouges de cheval se prépare suivant la technique indiquée par MM. Aghulon et Legroux pour la préparation du milieu préconisé par ces auteurs pour la culture du B. de Pfeiffer.

Le liquide est recueilli purement, après filtration, et réparti en ballons que l'on ferme à la lampe. On laisse « vieillir » le sérum au moins un mois à l'étuve à $+ 36^{\circ}$ et au moment de l'utilisation, on le répartit purement dans des tubes à essais.

Il ne faut employer que des tubes en verre neutre neufs : condition strictement indispensable au succès des cultures. Le lavage de ces tubes ne peut être fait qu'avec de l'eau distillée en proscrivant tout nettoyage à l'acide.

Les tubes lavés et séchés sont additionnés de quelques centimètres cubes d'huile de vaseline. Les tubes sont bouchés au coton cardé et stérilisés à l'autoclave à 120° , une demi-heure. Il arrive souvent qu'après cette opération, l'huile de vaseline est trouble, mais elle reprend peu à peu son aspect normal ; il s'agit d'un trouble par hydratation passagère.

Après contrôle, par séjour à l'étuve à $+ 37^{\circ}$, les tubes peuvent être employés.

Nous avons déterminé, grâce à l'amabilité de M. Schoen, le pH de ce milieu de culture : on peut utiliser celui-ci lorsque son pH est de 6,7. Le vieillissement à l'étuve a pour effet de faciliter l'acidification du milieu. En effet, tandis que, lors de sa récolte, le pH du sérum est voisin de 7,3-7,4, un mois après, le milieu s'acidifie pour atteindre un pH de 6,6-6,7. Ces milieux légèrement acides conviennent à la culture de cet organisme.

Tel est, déterminé d'une façon précise, le milieu de culture de ce spirochète : c'est donc un milieu anaérobie, légèrement acide, à base de sérum de lapin *non chauffé*.

Le milieu sérum de lapin constitue le milieu d'entretien par excellence de ce spirochète, et les bactéries ordinaires ne peuvent s'y développer qu'avec peine. Mais il est un autre sérum d'un emploi indispensable à notre avis : le milieu au sérum de cheval.

MILIEU A BASE DE SÉRUM DE CHEVAL. — Sa préparation est identique à celui du sérum de lapin, seule la proportion de sérum change. Un sérum de cheval « vieux » peut être employé au $1/5^{\circ}$; mais un sérum d'un mois doit être employé à une dilution plus faible ; au $1/7^{\circ}$ ou même au $1/10^{\circ}$.

La présence, dans le sérum de cheval, d'une quantité abondante de pigments biliaires, empêche la culture des spirochètes

et on ne peut utiliser un sérum riche en pigments biliaires même après vieillissement.

La plupart des bactéries, hôtes habituels de la bouche, périssent rapidement dans ce milieu qui ne renferme plus, au bout de quelques passages, qu'une bactérie mobile et des spirochètes de plus en plus nombreux.

Il était naturel d'essayer la culture en sérum humain : nous n'avons pu obtenir sur ce milieu une culture de spirochètes même en ensemençant du matériel humain, donnant de riches cultures en sérum de lapin ou de cheval.

La température optima pour son développement est de $+29^{\circ}$. On peut cependant le conserver à $+35^{\circ}$, mais il s'altère plus vite à cette température.

La conservation des spirochètes dans les milieux de culture est toujours difficile et, quelles que soient les précautions prises au moment du repiquage, on risque toujours d'échouer et de perdre la culture.

Le spirochète présente un véritable cycle dont il importe de bien connaître les différents stades pour juger de l'époque la plus favorable au réensemencement. C'est en général entre le vingt-cinquième et le trentième jour, au moment de la première division spirochétienne. Il faut ensemençer abondamment : environ 1 cent. cube de culture pour 10 cent. cubes de milieu neuf, en ayant soin de déposer le liquide d'ensemencement dans le fond du tube.

Il est utile, à titre de précaution, de laisser dans le tube dont on s'est servi pour faire un ensemencement 2 à 3 cent. cubes de la culture-mère à laquelle on ajoute 10 cent. cubes de milieu neuf. On peut également augmenter la richesse d'une culture, en séparant, par centrifugation, les spirochètes, du milieu dans lequel ils ont cultivé depuis un mois et en le remplaçant par du milieu neuf : il semble que le milieu de culture contienne au bout d'un certain temps des substances empêchant le développement des organismes.

Enfin, nous conservons toujours nos vieilles cultures de façon à pouvoir, en cas d'échec au cours d'un ensemencement, utiliser une de ces cultures ainsi mises en réserve. On peut alors avec plus ou moins de succès essayer de réensemencer une culture de quarante-cinq ou soixante-dix jours, mais les cultures

filles sont, dans ce cas, plus lentes à se développer. Le spirochète vit facilement plusieurs mois. La « durée utilisable » d'une culture est fonction, d'une part du cycle évolutif du spirochète, d'autre part des transformations que font subir au milieu le spirochète ainsi que la bactérie avec laquelle il vit en symbiose, modifications qui rendent le milieu inapte à la multiplication du micro-organisme.

La virulence des spirochètes est fonction de l'âge de la culture, elle atteint son maximum entre la troisième et la quatrième semaine; après un mois la virulence des organismes s'atténue rapidement, elle est nulle après un séjour de deux mois dans un même milieu et semble une propriété des cultures contenant des formes jeunes.

CHAPITRE II

MORPHOLOGIE DU SPIROCHÈTE

Nous indiquerons successivement la forme du spirochète à l'état frais et son aspect suivant les diverses méthodes de coloration.

Morphologie du spirochète à l'état frais.

D'une façon générale un spirochète examiné à l'état frais est caractérisé par sa morphologie, par le mode de groupement que présentent le plus habituellement les spirochètes entre eux et parfois par les caractères spéciaux de leurs mouvements.

A l'examen direct avec un éclairage ordinaire, le spirochète est visible, mais sans qu'on puisse l'observer avec intérêt: pour l'étude de ce germe l'éclairage sur fond noir est indispensable.

Dans ces conditions d'observation, le spirochète se présente sous la forme d'un corps cylindrique, très brillant, enroulé en hélice, et ne décrivant aucune inflexion. Son aspect hélicoïdal en est la caractéristique même (fig. 1). L'hélice ainsi décrite est extrêmement régulière, les éléments sont séparés entre eux par un espace aussi grand que l'épaisseur de l'un d'eux et il apparaît comme très exactement enroulé autour d'un axe fictif. Lorsqu'il est soumis à un mouvement de rotation autour de cet axe, il y a succession absolue entre les espaces clairs et obscurs que présente son corps à l'ultra-microscope, ce qui

indique bien la régularité de son enroulement. En outre de cet enroulement axial hélicoïdal, le spirochète présente une torsion segmentaire sur l'axe propre de chacun de ses segments : c'est ce qui donne à ses tours de spire leur aspect si serré.

Une comparaison nous fera mieux comprendre : Prenons un cordon rond, tordons-le fortement, puis enroulons-le autour d'une tige de bois comme axe et nous aurons réalisé, autant que possible, l'aspect de cet organisme.

Le spirochète est terminé en pointe à ses deux extrémités par un amincissement progressif du corps de l'organisme. On pourrait croire que ces extrémités effilées correspondent, l'une comme l'autre, à l'axe autour duquel s'enroule le spirochète. Il n'en est pas toujours ainsi : l'extrémité du spirochète continue la direction du segment d'hélice dont elle constitue la terminaison et cette disposition semble avoir une influence sur la direction du cil.

Le cil peut exister aux deux extrémités du spirochète, mais le plus souvent il n'y a qu'un cil et celui-ci continue la direction générale du segment auquel il fait suite. Ordinairement, il est hélicoïdal comme le spirochète dont il provient ; parfois l'ondulation est plus lâche ; on peut enfin rencontrer des cils complètement droits.

Certains cils sont terminés à leur extrémité par un léger renflement piriforme très régulier (visible sur l'un des frottis traités par imprégnation au nitrate d'argent, fig. 10).

Les dimensions d'un spirochète sont toujours assez difficiles à déterminer. Un point importe plus que les autres : la longueur de son axe. Certains auteurs ont cherché, ces derniers temps, à classer les spirochètes d'après leur indice de courbure : il nous paraît plus aisé, en pratique courante, de se contenter de la longueur moyenne de l'axe du spirochète-type sans tenir compte du développement de l'hélice : l'organisme que nous étudions mesure en moyenne de 10 à 16 micromillimètres de longueur. Sa largeur, difficile à apprécier, est voisine de $0\ \mu\ 3$.

Nos connaissances sur les organismes spiralés sont encore précaires, aussi sommes-nous réduits à une sorte de classification morphologique, par comparaison avec les espèces connues. Les germes, avec lesquels on peut confondre ce spirochète, sont

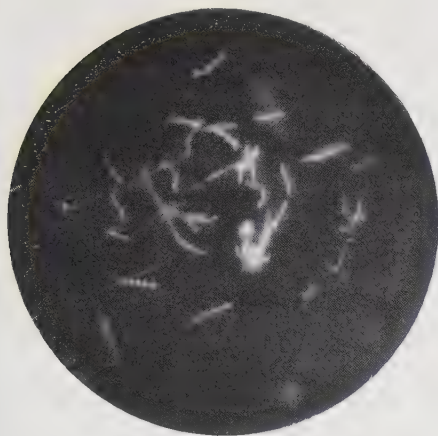


FIG. 1. — Aspect de la culture (éclairage sur fond noir).

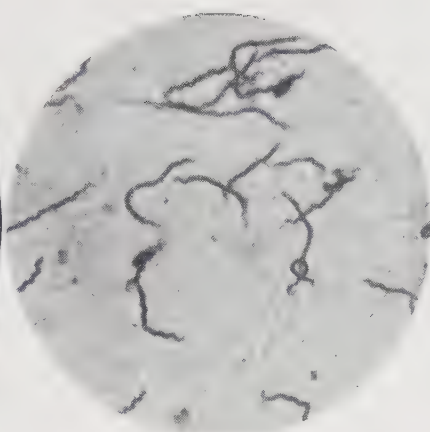


FIG. 2. — Aspect d'un frottis de culture traité au nitrate d'argent.



FIG. 3. — Spirochètes-types, disposition angulaire.

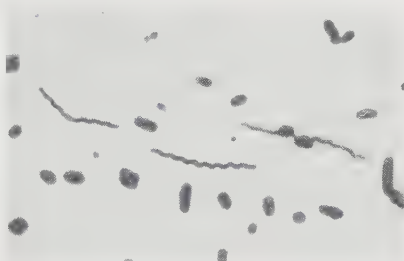


FIG. 4. — Spirochètes-types.

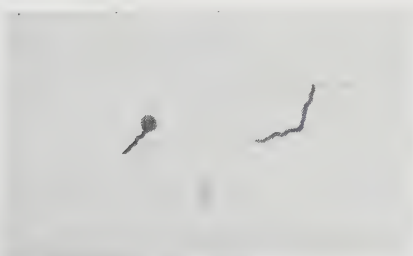


FIG. 6. — Un mode d'évolution des spirochètes : le corpuscule spirochètien.

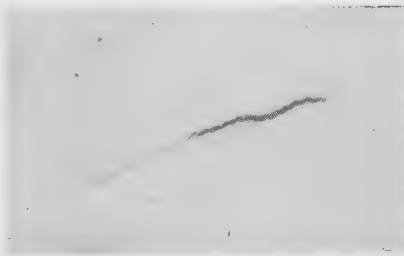


FIG. 5. — Spirochète avec son cil.

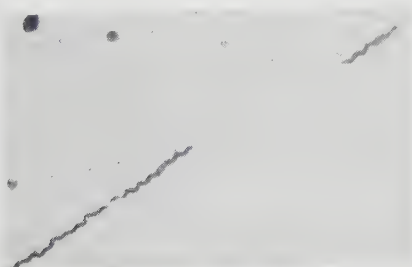


FIG. 7. — Un spirochète en voie de division régulière.

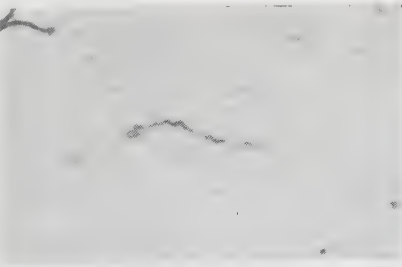


FIG. 8. — Division d'un spirochète en 3 éléments reliés par un cil commun.

le tréponème pâle ou le spirochète du lapin; nous indiquerons, avant de terminer cette étude, les différences qui existent entre eux.

En conclusion, le spirochète que nous avons trouvé chez les oreillarda est un corps régulièrement hélicoïdal et rigide. Nous allons étudier maintenant le mode de groupements des germes entre eux.

Quoique les formes isolées soient les plus fréquentes, il n'est pas rare de voir deux éléments réunis à angle aigu par une de leurs extrémités ou par leurs cils emmêlés, ou bien plusieurs spirochètes disposés en tas d'épingles, placés à angle droit ou réunis par une de leurs extrémités. Rarement ils se présentent sous un aspect de pelote de fil ou d'écheveau emmêlé; la réunion en gros paquets des spirochètes est également exceptionnelle. Nous indiquerons, en étudiant le cycle évolutif dans les cultures, quelles sont les conditions nécessaires à la production de cette agglutination spontanée.

A côté de cette disposition assez rare des spirochètes, on observe plus rarement dans les cultures deux spirochètes se disposant parallèlement l'un à l'autre soit sur la totalité, soit sur une partie de leur longueur, en intriquant leurs tours d'hélice, aspect qui pourrait, à un examen superficiel, faire croire à un mode de division longitudinal. En somme, on observe le plus souvent les germes à l'état isolé ou affectant une disposition angulaire.

Le troisième caractère distinctif d'un spirochète est représenté par sa mobilité.

Lorsqu'on examine à l'état frais une culture de spirochètes, on constate que tous les organismes ne sont pas doués d'un même degré de mobilité et il en existe toujours un nombre plus ou moins grand qui paraissent complètement immobiles. Dans les vieilles cultures la mobilité des germes est toujours plus limitée et le nombre des éléments immobiles prédomine. A certains moments le cil, à d'autres, les mouvements propres du corps sont les facteurs de cette mobilité.

Parmi les divers modes de mouvements que présente ce spirochète : l'un d'entre eux lui appartient, croyons-nous en propre : malheureusement nous ne l'observons que sur les

souches récemment isolées; il est fréquent de voir un spirochète jusque-là immobile se déplacer en quelque sorte brusquement de 90° autour d'une de ses extrémités comme pivot et reprendre pour de longs moments son immobilité.

Il faut savoir que ce spirochète est relativement peu mobile. Ses déplacements n'ont rien de comparable avec ceux du spirochète du sodoku, ou du spirochète des poules, ou des organismes spiralés que l'on rencontre fréquemment dans la bouche.

Ses autres mouvements sont communs à tous les spirochètes, il se vrille dans le liquide, il décrit des mouvements de reptation. Si, par hasard, un de ses cils ou une de ses extrémités adhère à la lamelle, le spirochète fait des efforts considérables en battant le liquide de son cil, pour essayer de se dégager. On observe le même mouvement lorsque deux spirochètes sont réunis par leurs cils emmêlés.

La lumière et la chaleur de la lampe à arc, même après interposition de lames ou de liquide coloré en bleu, le gênent considérablement : pour bien examiner sa motilité il faut interposer un verre jaune. Ce n'est donc pas en plein foyer lumineux et en plein centre, mais au contraire à la périphérie du champ microscopique, dans les zones à demi obscures, qu'il faut chercher les germes mobiles en les éclairant brusquement par la manœuvre du condensateur ou du miroir.

En conclusion : Ce spirochète est un corps rigide, enroulé, une hélice très serrée et très régulière, muni de cils présentant fréquemment entre eux une disposition angulaire, et dont la mobilité est passagère et irrégulière.

Morphologie du spirochète sur les frottis colorés.

Ce spirochète est faiblement coloré par la fuchsine de Ziehl, la thionine phéniquée le colore encore plus mal. Les méthodes de choix pour son étude sont les imprégnations au sel d'argent et la coloration suivant la méthode de Giemsa. L'encre de Loeffler ne présente pour l'étude de cet organisme aucun avantage sur les imprégnations au nitrate d'argent.

NITRATE D'ARGENT. — (Voir figures 2, 3, 4, 5, 6.)

La méthode usuelle consiste dans la technique de coloration des spirochètes indiquée par Fontana et modifiée par Tribondeau. Nous n'en rappellerons pas ici les divers temps, aujourd'hui classiques. Il nous paraît cependant indispensable de toujours commencer la fixation par application de liquide de Rüge, même lorsqu'il s'agit de cultures.

Dans les frottis traités par la méthode de Fontana-Tribondeau, le spirochète prend une teinte marron clair. Sur les formes les plus typiques on peut compter de 12 à 14 sinuosités; mais dans les nitrations son corps est comme « empâté » par le dépôt des sels d'argent et semble élargi. Enfin, alors qu'à l'ultra-microscope le spirochète apparaît comme un corps rigide enroulé en hélice, après dessiccation ou fixation par les vapeurs d'acide osmique, il semble décrire des ondulations larges ou des flexuosités. L'étalement en couche très mince a parfois pour résultat d'étirer les organismes tous dans le sens de l'étalement, ce qui donne aux frottis un aspect un peu spécial qui diffère de celui observé à l'ultra-microscope.

Le cil du spirochète est facilement visible sur les frottis minces, colorés avec de vieilles solutions de nitrate d'argent : il apparaît plus pâle et de teinte grisâtre; la dimension des cils est variable, certains ont une longueur qui dépasse celle du spirochète; leur forme diffère également; il en est de finement hélicoïdaux (voir fig. 5), d'autres sont rectilignes. On peut enfin observer toutes les formes intermédiaires entre ces deux termes extrêmes.

Les frottis traités par l'imprégnation au nitrate d'argent présentent le gros inconvénient de très mal se conserver, d'être altérés par les huiles de cèdre, de mal supporter les nettoyages au xylol, auquel il faut substituer le toluène.

On peut conserver les frottis en les montant au baume du Canada.

Nous essayons actuellement, en collaboration avec M. Jeantet, de fixer une technique basée sur le virage des sels d'argent par du chlorure d'or. Cette méthode, destinée à rendre les frottis indélébiles, rappelle celle qu'indiquait Veratti pour colorer les spirochètes dans les tissus.

Le spirochète apparaît alors teinté en gris-noir et les cils sont très bien colorés et les images obtenues très fines.

LARGINE. — Le spirochète se colore en marron clair, les cils sont peu visibles; nous utilisons toujours la largine de Lillienfeld fraîchement préparée qui donne de bons résultats : la méthode de coloration à la largine est moins pratique que le nitrate d'argent ammoniacal et plus coûteuse : son seul avantage est de ne pas empâter le corps du spirochète.

GIEMSA. — Le spirochète se colore aisément par la méthode de Giemsa (par les deux procédés rapide et lent) : il apparaît coloré en *rose pâle*. Cette méthode n'offre que l'intérêt de ne pas épaissir le corps de l'organisme. Les autres modes de coloration dérivés du Giemsa sont utilisables, sans présenter un avantage particulier.

ENCRE DE LÖEFFLER. — L'encre colore bien les spirochètes, mais les images sont moins nettes qu'avec les sels d'argent.

LA LAQUE A L'ENCRE DE BURRI. — Ne fournit aucun renseignement pour l'étude du germe.

Nous avons essayé de mettre en évidence sa structure fine, grâce aux méthodes de coloration déjà employées par de nombreux auteurs. Nous n'avons pu obtenir de résultats intéressants ni avec l'hématoxyline phosphotungstique, ni avec le violet de gentiane phéniqué après fixation par les vapeurs d'acide osmique ou par le fixateur de Bouin. Seule la fixation au Flemming et la coloration avec du violet de gentiane phéniqué à chaud, suivi d'application de lugol nous a permis de mettre en évidence, à peu près au niveau de chaque segment d'hélice, un grain chromatophile. Nous avons pu encore en vérifier l'existence après fixation des frottis au Bouin, mordantage à l'alun de fer et coloration à l'hématoxyline ferrique, ou mieux encore après traitement par l'argent ammoniacal et surimprégnation directe par une solution de chlorure d'or à 1 p. 100, dans l'eau distillée. Ces grains chromatophiles apparaissent alors encore plus nets surtout sur les formes âgées de spirochètes.

Il est évident que nous n'avons eu en vue dans ce chapitre que la description du spirochète dans sa forme typique et que nous étudierons ses formes anormales avec le cycle évolutif de ce spirochète en culture.

Modifications du spirochète en culture.

Le spirochète en culture subit un certain nombre de modifications : les unes sont, en quelque sorte, constantes et normales et ne fournissent aucune indication pour juger la virulence et la vitalité des cultures; les autres traduisent une altération profonde du germe.

MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES NORMALES.

ANOMALIES DE FORMES. — Le spirochète perd de sa régularité, devient un cordon flexueux (voir fig. 2-9) : on peut même observer des formes rigoureusement rectilignes dans lesquelles l'œil ne peut plus distinguer aucune trace de torsion.

Leur existence nous a paru au premier abord paradoxal. En remarquant toutes les formes de transition entre les formes droites et les formes spiralées, en observant de multiples spirochètes dans lesquels l'organisme comprenait un segment droit et l'autre d'aspect hélicoïdal, tant à l'examen direct que sur les frottis colorés, nous avons dû admettre leur nature spirochètienne. On peut rencontrer également des formes en épingles à cheveux, en anneaux ou en pessaire, mais elles sont beaucoup plus rares.

ANOMALIES DE LONGUEUR. — A côté des formes typiques de 14 à 16 μ , certains spirochètes mesurent 25 à 30 μ de longueur, nous avons même pu noter un élément de 100 μ ; dans ces cas, leur corps décrit simplement de larges flexuosités.

L'existence de longs spirochètes est normale dans les cultures et n'a aucune signification : une telle culture pourra donner issue à une culture-fille ne contenant que des spirochètes typiques. Il n'en est pas de même des formes que nous allons étudier maintenant.

MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES ANORMALES.

Ce ne sont pas les moins importantes à connaître, puisqu'on peut les créer à volonté : il suffit pour cela de cultiver le spirochète en milieu défavorable. Or, dans le cas présent, en parlant d'une culture contenant des germes de morphologie connue et en modifiant la composition du milieu, on entraîne de tels changements dans la morphologie du germe que l'expérience vaut d'être rapportée.

Il suffit de préparer une série de tubes de cultures dans lesquels on fait varier, par exemple, la quantité de sérum en la diminuant progressivement, ou d'utiliser du milieu neuf pour assister à la modification progressive du germe.

Le premier signe de souffrance du spirochète est son agglutination permanente dans une culture : les organismes apparaissent comme ratatinés, effilochés, leurs extrémités frangées, leurs corps granuleux et ternes. A un degré de plus l'agglutination est plus marquée, les spirochètes constituent une sorte de pelote de fil dont seules les extrémités effilochées sont libres dans le liquide. Puis ils prennent un aspect aplati et granuleux tout à la fois. Enfin, il existe des formes qui sont encore plus éloignées du spirochète-type : ce sont des organismes aplatis, rubannés au centre, effilés aux extrémités. Rien ne permettrait en les observant de porter le diagnostic de formes spirochètiennes, s'il n'était possible de suivre, dans la série des tubes, toutes les formes de transitions. Ainsi se trouve vérifiée, à propos des spirochètes, l'influence du milieu de culture sur le développement d'un organisme.

CHAPITRE III

CYCLE ÉVOLUTIF DU SPIROCHÈTE EN CULTURE

Le mode de reproduction des spirochètes a, dès le début de la connaissance de ces germes, suscité de nombreuses recherches. La plupart des observateurs étrangers croient à l'existence d'un véritable cycle évolutif, n'hésitant pas à assimiler, de ce fait, ces organismes à des protozoaires, quelques-uns allant même jusqu'à supposer à certains de leurs éléments un caractère sexuel nettement différencié.

L'existence d'une phase dans laquelle les spirochètes ont une morphologie différente du type classique est admise par la presque totalité des auteurs qui se sont occupés de cette question; seul, un petit nombre la nient, certains croient à l'existence de formes quasi invisibles, d'autres, les plus nombreux, décrivent aux spirochètes une phase granulaire.

La multiplicité des travaux qui ont paru sur ce sujet n'a fait que compliquer la question. Un fait d'observation avait frappé tous les cliniciens : une spirochètose sanguine se traduit, en général, par la succession de deux phases : l'une dans laquelle les spirochètes sont plus ou moins abondants et visibles, l'autre dans laquelle les organismes sont invisibles. C'est la conclusion à laquelle ont abouti les chercheurs devant l'impossibilité de démontrer la localisation et la forme de ces organismes pendant la seconde phase.

Frappés de l'apparition de granules coïncidant avec la disparition des spirochètes, ils ont admis l'hypothèse d'une phase granulaire : reprendre l'exposé de ces travaux dépasserait le

cadre de cette thèse. Nous nous bornerons à en mentionner les principaux : Dutton et Todd, en 1907, constatent la segmentation du spirochète Duttoni en granules de chromatine à l'intérieur du cæcum de *Ornithodoros Noubata*. Ils retrouvent ces granules mis en liberté par la rupture de la membrane spirochétienne dans le tube digestif et les tubes de Malpighi des liques infectées et signalent leur transformation possible en spirochète.

Leishmann, en 1909 et 1910, confirmant ces faits, attribue à ces granules un rôle dans la transmission de la fièvre récurrente : ces corps sont, dès lors, connus sous le nom de « granules de Leishmann ».

Depuis ces deux publications, des granules ont été retrouvés à propos de tous les spirochètes ; ce sont les travaux de Carter en 1907, Breinl en 1908, Wollbach en 1914, à propos du spirochète de la récurrente africaine. Sir Patrick Manson, en 1914, dans son *Traité des maladies tropicales*, rappelle que ces corps avaient déjà été décrits par Obermeyer et von Jacks.

Des granules analogues sont étudiés également à propos du spirochète des poules, par Balfour en 1911, Blanc en 1911, Hindle en 1911, Marchoux et Couvy en 1913, Fantham en 1914. Noguchi les signale à propos du tréponème pâle, en 1911, dans les cultures qu'il croit avoir obtenues de ce germe ; le fait est, d'ailleurs, confirmé par O'Farrel, Balfour et Hoffmann en 1911, Mecrowsky en 1913. Fantham, Gross et Bosanquet les mentionnent dans leurs études sur les spirochètes des huîtres. Noguchi étudie ces granules dans ses essais de culture du spirochète de Dutton, d'Obermeyer, de Koch, de Novy dans *spirocheta phagenensis*, dans *spirocheta microdentium* et *treponema mucosum*.

Scott Macfie les indique dans une étude sur un spirochète de l'urètre, Wollbach et Binger dans des spirochètes des eaux, Fontham en 1915 dans *spirocheta bronchialis*, Hubner et Reiter en 1916, Reiter et Ramme en 1916. Martin et Pettit, en 1919, les mentionnent dans les cultures de *spirocheta icterohemorrhagiae* et Marian Gieszczykiewicz en reprend l'étude sous leur direction en 1920.

Il est bien difficile, malgré cette abondance de recherches, d'en dégager une idée d'ensemble. Ainsi, tandis que Marchoux,

Couvy, Blanc, considèrent les granules de Leishmann comme des produits de dégénérescence spirochétienne ou même comme des formations n'ayant aucune relation avec le spirochète des poules; tandis que Wollbach et Gieszczykiewicz formulent des conclusions identiques pour certains corps observés par eux dans les cultures du spirochète de Inata et Ido; pour Leishmann, Fantham, Dutton et Todd, Balfour, les granules décrits par eux constituent une phase de l'évolution cyclique des spirochètes. Balfour crée le terme malheureux de « granules infectieux » et voit dans ces corps des formes résistantes ou particulièrement infectantes du spirochète, ce qui vient compliquer encore la question et donner des arguments faciles aux adversaires de cette conception. Les auteurs allemands vont encore plus loin dans le domaine de l'hypothèse bactériologique et en font, comme Reiter et Ramme, des sortes de spores, comme Hübener et Reiter, des formes sexuelles.

Les granules spirochètiens n'ont donc pas échappé à la loi commune et s'ils ont eu leurs partisans, ils ont suscité de nombreuses recherches contradictoires. Un auteur, Hindle, semble être le premier à avoir essayé de mettre un peu de clarté dans cette question; il signale la présence de deux ordres de corps :

1° Des granules latéraux ou terminaux, en général au nombre de un par spirochète, de dimensions beaucoup plus considérables que l'organisme qui lui a donné origine et qui constituent des formes de dégénérescence;

2° Des granules nombreux, beaucoup plus petits, contenus dans la capsule et qui sont mis en liberté par les mouvements actifs du spirochète (tels que le dog shaking movement de Balfour) ou par la rupture de sa membrane d'enveloppe. Ces granules seraient susceptibles de s'allonger et de donner naissance à des spirochètes.

L'apparente complexité de cette question provient de ce que chacun des observateurs a étudié un germe différent appartenant à des espèces dissemblables. Rien ne permet, jusqu'à présent, de supposer que les organismes enroulés en hélice auront tous un mode de reproduction identique par le fait même de leur forme hélicoïdale. D'autre part, le matériel

utilisé pour ces études a été prélevé, au cours des spirochètoses, à défaut de cultures, dans le sang ou dans les organes, et les causes d'erreurs résultant de ce fait sont particulièrement nombreuses. Enfin, il n'existe aucune dénomination similaire, les auteurs parlent de granules, d'autres de corpuscules, d'autres de corps cœcoïdes ou globoïdes, sans que l'on puisse donner le même terme à une espèce de corps bien défini.

Nous avons repris cette étude pour le spirochète des oreillons : les faits que nous avons constatés ne valent évidemment que pour l'organisme étudié.

Le spirochète se reproduisant par division, en ensemençant une culture d'âge déterminé on est à peu près certain d'obtenir une culture-fille qui, au bout de trente-cinq à quarante jours, aura les mêmes caractères que celle qui lui a donné origine. Il existe, en effet, dans la vie du spirochète en culture, un véritable cycle. Les germes d'apport se divisant successivement, c'est vers la cinquième semaine, alors que la culture est déjà assez abondante que l'étude de ce cycle est le plus facile. A cette époque, en effet, après une phase d'agglutination transitoire, succède la première division portant sur un grand nombre de germes. On peut encore, après cette première multiplication, en observer une deuxième, mais il est impossible de suivre au delà la vie en culture. Au fur et à mesure du vieillissement, la division s'opère sur des individus de plus en plus petits et la caractéristique des cultures de trois mois est de contenir, à côté des formes de dégénérescence, de tout petits spirochètes.

Les spirochètes se reproduisent par division transversale ; nous n'avons jamais observé de séparation dans le sens longitudinal, séparation dont il est, du reste, difficile de se représenter le mécanisme.

Indiquons de suite que nous croyons à l'existence de deux modes de division transversale : l'un, en quelque sorte régulier, classique, connu depuis longtemps ; l'autre, irrégulier et non encore décrit jusqu'ici.

DIVISION RÉGULIÈRE LA PLUS FRÉQUENTE. — Le premier symptôme de la division prochaine du spirochète est, à l'examen ultramicroscopique, l'indépendance des mouvements des deux

segments de l'organisme sur le point de se diviser. Sur les frottis de culture imprégnés par l'azotate d'argent et dans lesquels on peut étudier le mode de division, on voit sur les spirochètes arrivés à ce stade de leur évolution, un segment du corps mal coloré, de teinte grise, séparant les autres parties de l'organisme prenant une coloration nettement brune (voir fig. 7).

A partir de ce stade, on peut observer tous les termes de transition allant du spirochète qui va entrer en division jusqu'aux organismes séparés entre eux par un long intervalle, mais encore retenu par un filament encore plus fin que les cils : la division, dans ce cas, a lieu *par étirement* du cil.

Les grandes formes spirochétiennes, au lieu de se segmenter en deux germes, peuvent donner naissance à trois ou quatre spirochètes, tous réunis par leurs cils, constituant entre eux un véritable « train » de spirochètes. Les mouvements propres de chacun des nouveaux germes les rendent rapidement indépendants les uns des autres.

DIVISION IRRÉGULIÈRE. — On peut observer des germes dont la division s'opère suivant un mode irrégulier. Un spirochète de grande taille, au lieu de donner origine à une suite de trois ou quatre spirochètes égaux, se divise en spirochètes inégaux : un spirochète de 4 ou 5 tours ; un de 3 tours, un de 1 ou 2 tours, par exemple. Ces trois organismes, après rupture du cil qui les maintient en contact, reprendront une vie autonome, seront à leur tour susceptibles d'accroissement et pourront donner des spirochètes-types (fig. 7).

Nous n'aurions même pas signalé ce mode de division irrégulier des spirochètes s'il ne devait nous faire comprendre un autre mode de segmentation, non encore signalé, croyons-nous, jusqu'ici.

Un spirochète peut se diviser en deux parties inégales : en donnant un organisme de dimension à peu près identique à un spirochète typique, et un spirochète d'un tour. Ces deux spirochètes sont réunis par leur cil commun : il semble qu'un tour d'hélice du germe-origine se soit séparé de ce dernier. Il est hors de doute que cet élément d'un tour est susceptible d'une vie autonome et d'accroissement : une fois libre, il correspond

aux formes d'un tour de spire, cilié ou non, visibles tant à l'ultra que sur les frottis colorés (fig. 9-10).

L'inégalité de cette division peut aller plus loin encore : au lieu d'observer la segmentation en un spirochète de plusieurs tours et un spirochète d'un tour, il n'est pas rare, à certains moments, de voir dans les cultures un spirochète donner naissance à un granule. Ce granule situé à l'extrémité du cil, relié au spirochète par un segment de celui-ci, est incontestablement de nature spirochétienne. On peut l'observer aussi bien à l'ultramicroscope que sur les frottis colorés à l'argent ; ce n'est pas une tache ou une micelle accolée au cil ; il se colore comme le spirochète : les figures 11, 12, 13, 14, 15, 16 montrent mieux que toute description le mode de formation de ce granule.

La grosseur de ce granule est celle du corps du spirochète et il est environ d'un tiers de micromillimètre. Le granule s'accroît, donne un corps un peu allongé, puis s'infléchit en une sorte de croissant qui représente le premier segment de spire. Il atteint enfin la dimension d'un spirochète d'un tour.

Il existe donc véritablement des granules spirochétiens, mais qui ne correspondent en rien aux descriptions déjà données. Ces granules sont susceptibles d'une vie autonome après rupture du cil les reliant au spirochète qui leur a donné origine et on peut rencontrer sur les fins étalements nitrates des granules ciliés libres. Ces granules ciliés sont facilement reconnaissables, ils ne peuvent être confondus ni avec les bactéries voisines, ni avec les petits renflements piriformes que l'on observe parfois à l'extrémité des cils.

Ces granules sont de nature spirochétienne, le mode de division qui leur donne naissance, les types de transition que l'on observe, leur cil, tout plaide en faveur de cette origine.

Mais il est impossible, à l'heure actuelle, de différencier les granules dont les cils ont disparu des nombreux corps de forme granulaire en suspension dans les sérums ou les milieux de culture. Il ne s'agit donc pas de l'existence d'un stade invisible dans l'évolution des spirochètes, mais de formes que nous ne savons pas reconnaître.

Nous venons de voir que les granules pouvaient donner par accroissement de leur corps origine à des spirochètes, mais cer-

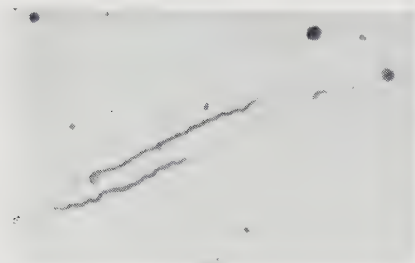


FIG. 9. — Division spirochétienne irrégulière (un spirochète d'un tour et un spirochète normal).

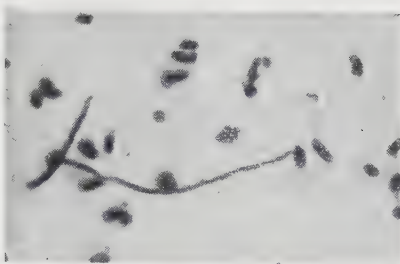


FIG. 10. — Autre division irrégulière (un spirochète normal et un spirochète d'un tour).

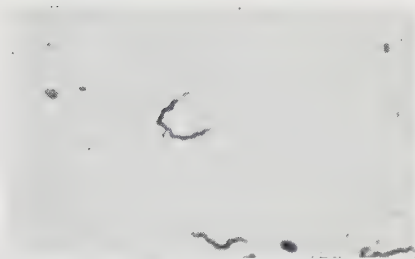


FIG. 11. — Formation d'un granule spirochétien.

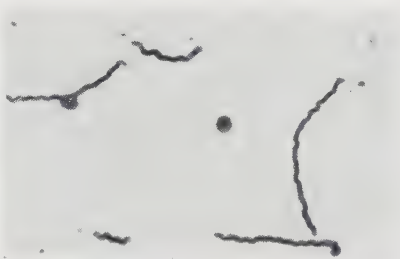


FIG. 12. — Formation d'un granule spirochétien.

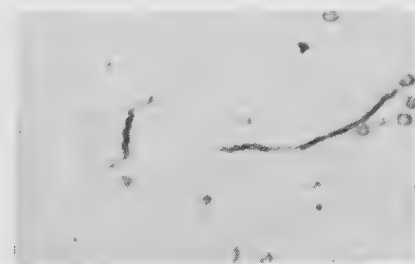


FIG. 13. — Granule cilié sur le point de se détacher.

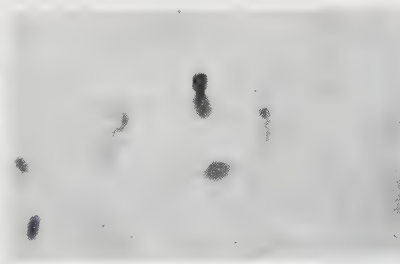


FIG. 14. — Bactéries granule cilié à droite spirochète cilié d'un tour à gauche.



FIG. 15. — Granule cilié libre.

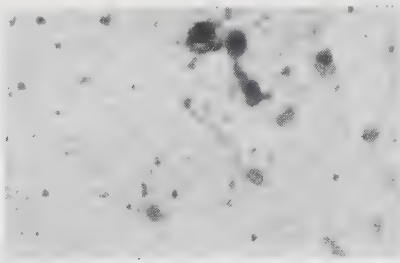


FIG. 16. — Autre granule cilié libre.

tains d'entre eux n'ont pas cette évolution et ils se transforment sans avoir donné naissance à un spirochète en corpuscules arrondis ayant des dimensions doubles ou triples des granules. Nous ne savons si ces corpuscules représentent des formes de dégénérescence ou des formes d'involution, mais ils sont, en tout cas, absolument comparables aux corps que nous décrirons en étudiant plus loin les divers modes de terminaison des spirochètes.

Ainsi, à origine identique, correspond un mode de terminaison identique, ce qui constitue encore une preuve en faveur de la nature spirochètienne de ces granules.

Maintenant, quelle est la valeur des granules spirochètiens et à quoi correspondent-ils ? Ce ne sont assurément pas des formes de résistance puisqu'ils meurent à la même température que les spirochètes, ils sont susceptibles, comme eux, de déterminer l'infection ; nous le verrons plus loin. Ce sont les formes filtrables des spirochètes.

L'étude systématique des cultures de cet organisme nous a donc permis de mettre en évidence, d'une façon nette, ce mode de division particulier aboutissant au granule spirochètien.

Il nous reste à indiquer les derniers stades de l'évolution des spirochètes qui sont, à notre connaissance, au nombre de deux.

Un organisme perd peu à peu de sa rigidité ; son éclat à l'examen ultra-microscopique se ternit ; son aptitude à prendre la couleur diminue ; il se colore en jaune au lieu de la teinte brune caractéristique ; son corps présente enfin des épaisissements renfermant des grains chromatophiles. A un degré plus avancé, le corps n'est plus rond, mais aplati, ses extrémités sont déchiquetées. En dernier lieu, comme terme ultime, on observe un filament gris flexueux reliant parfois quelques grains prenant encore la couleur.

A côté de cette évolution il en existe une autre : à une extrémité du spirochète et aux dépens de celui-ci, il se forme un épaisissement qui augmente peu à peu jusqu'à constituer une boule absolument ronde dont il semble émerger un spirochète d'un ou deux tours. Le spirochète se réduit en un corpuscule rond dont le diamètre peut atteindre trois ou quatre fois celui

du spirochète lui-même. Nous concevons très bien que des formes analogues, lorsqu'elles sont munies de cils, aient pu prêter à confusion et que certains auteurs les aient considérées comme des formes de résistance; ou comme la preuve d'un stade corpusculaire dans le cycle évolutif des spirochètes. Il n'en est rien, il ne s'agit que de corpuscules spirochètiens analogues aux autres et auxquelles est resté appendu le cil de l'organisme aux dépens duquel ils se sont formés.

Enfin, ces corpuscules n'apparaissent jamais que sur des vieilles cultures de deux à trois mois; et si l'on veut admettre l'hypothèse de formes de résistance, il faut bien concéder à ces corps leur propriété la plus habituelle, la résistance aux agents thermiques, à la chaleur ou au froid. Il nous a été facile de déterminer la température maxima nécessaire ($+56^{\circ}$) pour tuer une culture jeune et d'y soumettre une culture vieille riche en corps de cet ordre. Alors que le repiquage témoin donnait origine à une culture de spirochètes la culture chauffée à 56° n'en donnait point.

En conclusion, nous ignorons la valeur exacte de ces corps: constituent-ils des formes de dégénérescence? Sont-ils des formes d'involution? Il nous semble impossible, à l'heure actuelle, d'exprimer une opinion et d'indiquer en tout cas leur rôle dans la reproduction des spirochètes (1).

(1) Nous réservons pour plus tard l'étude de certains corps apparaissant dans l'épaisseur du spirochète qui font l'objet de nos recherches actuelles et différant de tous ceux que nous avons décrits jusqu'ici.

CHAPITRE IV

CARACTÈRES BIOLOGIQUES

ANAÉROBIOSE. — Ce spirochète est un germe anaérobie. On peut cependant arriver à habituer une souche à cultiver en présence de l'air ; les cultures ainsi obtenues sont maigres, ne dépassent jamais la seconde génération, et les organismes atypiques.

RÉSISTANCE AUX AGENTS THERMIQUES. — Ce spirochète se cultive facilement entre $+ 25^{\circ}$ et $+ 32^{\circ}$, la température optima étant $+ 29^{\circ}$. Un séjour prolongé à $+ 37^{\circ}$ n'empêche pas le développement des germes, mais ils se multiplient moins abondamment qu'à la température de $+ 29^{\circ}$.

Ce micro-organisme supporte bien les basses températures ; on le conserve au laboratoire dans l'obscurité plusieurs mois. Après avoir subi pendant un mois la température de la glacière une culture peut donner issue à des spirochètes typiques à condition d'être abondamment réensemencée en milieu neuf et placée à l'étuve à $+ 29^{\circ}$.

Le spirochète, les granules ciliés, les corpuscules sont tués par un chauffage d'une heure à $+ 56^{\circ}$.

ACTION DES SELS BILIAIRES. — Le spirochète est soluble dans une solution à 10 p. 100 de sels biliaires, en eau physiologique.

Une culture particulièrement riche en spirochètes est soumise à l'action d'une solution à 10 p. 100 dans l'eau physiolo-

gique de sels biliaires. On additionne 1 cent. cube de culture de 0 c. c. 1 de la solution de sels biliaires; on ajoute au-dessus du liquide 0 gr. 5 d'huile de vaseline; puis les tubes sont portés à l'étuve une demi-heure à + 29°. Au bout de ce laps de temps l'examen du tube-contrôle montre 40 à 50 spirochètes par champ. La culture additionnée de bile a un tout autre aspect; presque tous les spirochètes sont lysés, il en reste à peine 6 à 8 par champ et ceux-ci sont complètement immobilisés. Au bout de deux heures, la dissolution des spirochètes est totale.

ACTION DE LA SAPONINE. — Nous l'avons étudiée dans des conditions identiques à celle de la bile: la saponine en solution à 10 p. 100 ne dissout pas ce spirochète, à peine observe-t-on au bout d'une demi-heure quelques spirochètes granuleux. Au bout de deux heures il n'existe aucune modification nette. Cette absence d'action de la saponine est un caractère biologique important.

Si on adopte la classification actuelle des organismes spirales, les spironèmes (type *spironema recurrentis*, Lebert, 1874), les tréponèmes (type *treponema pallidum*, Schaudinn et Hoffmann, 1905) sont détruits par la saponine alors que les leptospires (type *leptospira ictero-hemorragiæ*, Inata et Ido, 1914) résistent complètement; or, ce spirochète ne ressemble en rien à un leptospire et, au point de vue morphologique, rappelle dans une certaine mesure la forme du tréponème. Cette absence d'action de la saponine peut donc devenir un moyen de diagnostic pratique de ce germe.

ACTION DE QUELQUES DÉSINFECTANTS. — L'addition d'une solution au 1/100^e d'eau oxygénée ne gêne en rien la culture; celle d'une trace d'hypochlorite de soude suffit, au contraire, à l'arrêter.

ACTION DES ARSENICAUX. — Une culture à laquelle on ajoute 0 milligr. 006 de sulfarsénol ou 0 milligr. 015 de tréparsol n'est gênée en rien dans son développement; c'est un fait connu depuis fort longtemps et ces expériences ne viennent que confirmer l'absence d'action *in vitro* des médications spirillicides sur ces organismes.

CHAPITRE V

PASSAGE DU SPIROCHÈTE A TRAVERS LES FILTRES BACTÉRIENS

Le passage à travers les bougies filtrantes des spirochètes est un fait extrêmement discuté, nié même par certains auteurs. Il semble cependant démontré, à l'heure actuelle, que le leptospire de Inata et Ido possède des formes filtrables. Ces auteurs réussirent, après filtration d'une émulsion de foie riche en spirochètes à travers des bougies Berkefeld V, N, W, à inoculer avec succès 15 cobayes sur 28 essais. Martin et Pettit, en utilisant la bougie Chamberland L₃, obtinrent des résultats comparables et se demandèrent si le spirochète ne passait pas à travers les bougies filtrantes sous la forme des corpuscules qu'ils avaient remarqués dans leur culture.

Dans toutes nos expériences les bougies utilisées étaient les bougies L₂-L₃ ; la bactérie associée servait de bactérie-contrôle, des essais préliminaires nous ayant montré qu'elle était retenue par le filtre.

La filtration du spirochète que nous étudions dans ce mémoire ne peut être réalisée qu'à condition de suivre une technique rigoureuse ; toutes les cultures ne contiennent pas des formes filtrantes (il n'y a qu'à se reporter à l'étude du cycle évolutif de cet organisme pour le comprendre), seules les granules sont susceptibles de passer à travers les filtres. Il faut mouiller abondamment le filtre et diluer la culture ; mais il ne nous paraît pas nécessaire de porter le taux de dilution au delà du 1/15^e. L'on doit filtrer sous basse pression. Le filtrat doit

être réparti dans le minimum de tubes sous huile de vaseline.

L'étude de la filtration de ce spirochète révèle un certain nombre de faits importants :

1° Que l'on prenne du milieu de culture neuf *filtré* et qu'on le centrifuge à grande vitesse ; l'examen du culot de centrifugation ne montre que quelques corpuscules animés de mouvements browniens.

Si l'on répète cet examen avec le filtrat d'une culture de spirochètes diluée pour la filtration au $1/10^{\circ}$, on est frappé, malgré la dilution, de l'abondance des granules ;

2° Le filtrat est divisé en deux parties égales réparties dans les mêmes conditions, dans des tubes identiques sous huile de vaseline, par exemple dans 12 tubes ; six sont laissés tel que, dans les six autres on ajoute, avec un fil de platine, une trace de culture en milieu liquide de la bactérie associée, préalablement isolée à l'état de pureté depuis plusieurs mois.

Dans les tubes ne contenant que du filtrat seul, on assiste vers la troisième semaine à une modification de l'aspect du milieu, dans lequel l'examen à l'ultra-microscope révèle des corpuscules de dégénérescence analogues à ceux que nous avons déjà décrits.

Parmi les tubes dans lesquels on a ajouté de la bactérie, il en est dans une proportion variable de 1 à 2 sur 6, dans lesquels l'examen révèle au bout d'un mois la présence de spirochètes typiques ne différant en rien des spirochètes normaux.

Nous avons pu réussir, deux fois sur trois essais, le passage à travers le filtre du spirochète étudié ici.

Cet organisme possède donc des formes filtrables et il suffit, pour voir réapparaître les formes typiques, de réajouter la bactérie avec laquelle il vit en symbiose. Indiquons de suite que nous apporterons encore, comme preuve de l'existence de ces formes susceptibles de passer à travers un filtre, le pouvoir pathogène de ce filtrat.

Ayant démontré la nécessité de la présence de la bactérie, nous avons cherché à vérifier quelle était la substance nécessaire au développement des spirochètes. Nous avons filtré la culture de spirochètes, après dilution au $1/10^{\circ}$ dans le filtrat d'un milieu de culture préalablementensemencé avec la bactérie seule, dans les conditions indiquées plus haut. Nous

n'avons obtenu aucune culture de spirochètes après passage à la bougie filtrante : les produits de sécrétion bactériens ne sont donc pas la condition nécessaire et suffisante pour permettre l'évolution du germe.

De même l'addition de bactéries tuées par un chauffage à $+ 56^{\circ}$ après filtration ne permet aucun développement. La présence de la bactérie vivante est indispensable au développement en culture de ces spirochètes.

La possibilité d'avoir comme matériel d'expériences un filtrat contenant des granules vivants susceptibles de déterminer la maladie nous a incité à essayer de préciser davantage les propriétés biologiques de ce filtrat.

Ce filtrat est tué par un chauffage à 56° , il ne contient donc pas de formes de résistance. Les éléments contenus dans ce filtrat sont fragiles. Une expérience le démontre : il suffit dans un essai de filtration de retarder l'addition de la bactérie de deux jours, pour empêcher tout développement des spirochètes.

On observe au bout d'un mois dans les filtrats des corpuscules analogues à ceux déjà indiquées au moment de l'étude du spirochète visible et colorable ; nous les considérons comme des formes de dégénérescence, car si on ajoute à cette date la bactérie on n'obtiendra jamais, quelle que soit l'abondance des corpuscules, une culture de spirochète.

De l'ensemble de ces expériences, un fait se dégage : le spirochète possède des formes filtrables granulaires et la présence d'une bactérie vivante est indispensable à son développement *in vitro*.

Ayant terminé l'étude de cet organisme et avant de commencer l'étude de la bactérie associée, nous devons essayer de le classer parmi les organismes similaires : au point de vue morphologique il rappelle, avons-nous dit, jusqu'à un certain point le *Treponema pallidum* et le *spirocheti cuniculi* ; une propriété biologique le différencie : la résistance à la saponine. Sans créer un genre spécial, et étant donné nos connaissances actuelles sur les organismes spiralés, nous croyons pouvoir le classer dans les *Spirochétidés*.

CHAPITRE VI

LA BACTÉRIE ASSOCIÉE

Le spirochète vit en culture en symbiose avec une bactérie dont il importe de préciser les caractères.

C'est un petit bâtonnet allongé, à bouts arrondis mesurant 2 à 3 μ de long et près de 0 μ 5 — 0 μ 6 de large, se disposant souvent en très courte chaînette, ou en petits groupes de cinq à six éléments.

A l'examen direct, il se montre doué de mouvements très vifs lui permettant de se déplacer en tous sens, grâce à un cil unique, invisible d'ailleurs à l'ultra-microscope.

Dans les vieilles cultures, il peut donner des formes d'involution constituées par de longs filaments bactériens articulés entre eux et par des coccobacilles.

Il prend facilement toutes les couleurs basiques d'aniline, et il est décoloré par la méthode de Gram ; après imprégnation par les sels d'argent, la bactérie prend une couleur noire très différente de la teinte brune des spirochètes. Les frottis traités par l'argent mettent en évidence le cil qui s'implante sur un des côtés du bacille. Ce cil mesure trois à quatre fois la longueur du bacille, et dessine, en général, deux à trois larges ondulations.

Cette bactérie est aérobie facultative. Elle pousse bien en bouillon en le troublant d'abord d'une façon uniforme et présentant plus tard des flocons qui se déposent au fond du tube en laissant le bouillon trouble. En eau peptonée, le bacille forme un culot laissant la partie supérieure du milieu de cul-

ture limpide. Sur gélose, il donne, en vingt-quatre heures, des colonies arrondies, blanches, luisantes, se détachant facilement. Ce bacille cultive sur les géloses additionnées de glucose, lactose, saccharose, mannite et lévulose, mais n'a aucune action sur les sucres. Il ne coagule pas le lait tournesolé et ne pousse pas sur la pomme de terre. En gélatine, il donne par piqûre une culture en forme de racine, mais ne la liquéfie pas.

On le cultive facilement en anaérobiose dans les tubes de gélose de Veillon, il donne des colonies arrondies : au bout de quelques jours, elles prennent un aspect de comète, à cause de la mobilité du germe.

Sa température optima pour la culture est $+ 35^{\circ}$, la culture en anaérobiose, en sérum de lapin est peu abondante, ne donne pas de voile à la partie supérieure du liquide, mais forme un culot au fond du tube. Le développement des bacilles n'est jamais aussi abondant que dans les cultures mixtes : ce qui est un fait curieux à signaler. Ces cultures ne dégagent aucune odeur.

Ce bacille, qu'on sépare facilement du spirochète par dilution en bouillon et isolements successifs en gélose, se conserve aisément plusieurs mois sur gélose en culot à la température du laboratoire. Les sels biliaires, la saponine n'ont aucune action sur lui. Il n'est pas pathogène pour les animaux de laboratoire. Les sérums de typhiques ou de dysentériques ne l'agglutinent pas. Il est tué par un chauffage d'une demi-heure à 56° .

Nous considérons ce bacille comme un hôte habituel de la cavité buccale, l'ayant rencontré chez de nombreux sujets normaux ou atteints d'affections diverses.

Connaissant les caractères de culture du spirochète et ceux de la bactérie, il nous reste à étudier la culture mixte du spirochète et de la bactérie pour terminer l'exposé de cette première partie de nos recherches.

CHAPITRE VII

LA CULTURE MIXTE

Une culture mixte de spirochètes et de bactéries âgée de quarante jours offre l'aspect suivant : la culture est uniformément trouble, présente un culot à sa partie inférieure et un voile au niveau de la zone de contact avec l'huile de vaseline. Dans l'huile de vaseline sus-jacente, on observe souvent des anneaux colorés brunâtres, comme s'il y avait sécrétion d'une matière absorbée par l'huile de vaseline. Elle dégage une odeur fétide. Les très vieilles cultures sont éclaircies par une sorte de lyse microbienne.

La culture du bacille isolé n'ayant jamais une abondance comparable à celle de la culture mixte, le spirochète ne pouvant arriver *in vitro* au terme de son évolution en l'absence de bactéries vivantes, il nous reste à indiquer les transformations que font subir au milieu de culture ces deux organismes.

Nous connaissons le pH du milieu de culture usuel : 6,69. Après un mois de culture, le bacille alcalinise le milieu en amenant la concentration en ions H^+ à 6,92. Une culture mixte de spirochètes et de bactéries modifie encore plus le pH qui est de 7,13 au bout d'un mois. Lorsque les spirochètes ont tendance à émettre des corpuscules (au bout de deux mois), la concentration en ions H^+ est de 7,33. Ce degré d'alcalinité atteint, le développement spirochétien s'arrête ; au contraire, le bacille pousse alors avec une grande abondance.

Ce rôle de l'acidité ou de l'alcalinité du milieu dans les cultures mixtes avait déjà été mentionné par Pasteur dans ses *Étu-*

des sur la Bière : « Une faible acidité nuit au développement des bactéries et des infusoires et favorise au contraire l'apparition des moisissures, la neutralité ou une faible alcalinité agissent d'une manière précisément inverse. » (L. Pasteur, *Études sur la Bière*, p. 34.)

Si l'on veut bien examiner en série les cultures mixtes, on observe qu'un milieu à tendance acide favorise la multiplication des spirochètes et que l'alcalinité permet une abondante pullulation des bactéries.

Il est bien évident que cette modification du milieu par la bactérie et le spirochète joue un rôle dans leur développement réciproque, mais cette modification chimique n'est pas la seule, nous l'avons démontré à propos de la filtration; une culture de spirochètes filtrée, cultivée dans le filtrat de la culture du bacille est incapable de parvenir à son complet développement.

Il existe donc *in vitro* entre le bacille et le spirochète une véritable symbiose.

Ainsi se trouve mise en lumière la nécessité d'une association bactérienne pour la culture d'un organisme. Ce fait peut aller à l'encontre de quelques idées acquises (culture pure des germes, bactéries nuisant au développement des spirochètes). La notion du rôle nécessaire d'une association bactérienne, pour la culture des spirochètes, permettra peut-être de cultiver des organismes connus, mais qu'il nous est impossible jusqu'ici de conserver *in vitro*.

Il est en outre un certain nombre d'affections à virus encore inconnus et filtrables au cours desquelles on trouve fréquemment des germes considérés autrefois comme leur agent causal et qui sont reconnus, à l'heure actuelle, comme non pathogènes; de même la présence fréquente de certains microbes banaux au cours d'infections exanthématiques est également un fait connu depuis longtemps. On peut se demander si certains ne constituent pas un des éléments d'une symbiose analogue encore inconnue. Cette notion permettra peut-être la culture de germes cause de certaines infections dont l'étiologie nous échappe encore.

CHAPITRE VIII

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE DES OREILLONS

Parallèlement aux recherches qui avaient pour but l'étude bactériologique de la flore buccale des sujets atteints d'oreillons, nous essayâmes de reproduire expérimentalement la maladie en utilisant la salive des malades comme matériel d'inoculation.

Il nous paraissait en effet indispensable, avant de tenter la reproduction expérimentale d'une maladie avec une culture, de voir dans quelles conditions cette affection était transmissible par l'inoculation de ce matériel et le cas échéant d'observer le tableau clinique de la parotidite ourlienne expérimentale chez le singe.

La reproduction expérimentale d'une affection ne doit être, à notre avis, tenue pour valable qu'autant qu'elle détermine, sinon trait pour trait, du moins avec une symptomatologie générale satisfaisante, la maladie telle qu'elle se manifeste chez l'homme. C'est dire que nous étions décidés à rejeter comme insuffisantes toutes les tentatives qui n'auraient abouti qu'à une réaction quelconque thermique ou autre sans caractère bien défini, quelle que fût la date de leur apparition. Pour nous, un seul fait comptait, produire par inoculation ou instillation canaliculaire unilatérale une parotidite bilatérale évidente.

Comme matériel d'inoculation nous avions le choix entre la filtration ou la centrifugation du liquide ayant servi au lavage de la bouche de sujets atteints d'oreillons; si la première méthode offrait l'avantage d'éliminer toutes les bactéries pathogènes ou non de la cavité buccale, elle présentait l'inconvénient

de diluer d'une façon considérable le virus. Comme nous ne pouvions inoculer que 1 à 2/10 de centimètre cube de liquide, nous risquions d'employer une quantité de matériel virulent trop faible pour vaincre l'immunité naturelle du singe.

Nous utilisâmes donc le culot de centrifugation de 50 cent. cubes de sérum physiologique ayant servi au lavage de bouche d'un malade. Les animaux furent inoculés, soit par instillation au niveau de l'orifice du canal de Sténon droit, soit par injection au niveau de la partie moyenne de la parotide droite : en employant une aiguille à intra-dermoréaction.

Trois bonnets chinois (*Macacus sinicus*) inoculés dans ces conditions avec du matériel provenant de trois sujets différents firent tous une parotidite ourlienne typique.

PREMIER CAS.

HISTOIRE CLINIQUE. — Il s'agit d'un enfant en traitement dans le service du D^r Debré. Alors que l'examen clinique de ce malade ne révélait aucun symptôme justifiant sa fièvre, ce petit convalescent présente le 3 mai une élévation thermique. Le soir, il est atteint d'une angine rouge avec stomatite ; sa température croissant progressivement, cet enfant fait l'objet d'une surveillance spéciale. Le 4 mai, les infirmières le signalent comme ayant eu, à 5 heures du matin, une température de 39°2 coïncidant avec l'hypertrophie de la parotide droite. A 9 heures du matin, l'enfant souffre d'une stomatite et d'une angine rouge intense ; la papille orificielle du canal de Sténon est turgescente ; la parotide droite est volumineuse, tendue et douloureuse, la parotide gauche commence à augmenter de volume. Le matériel d'ensemencement et d'inoculation est prélevé séance tenante et utilisé une demi-heure après.

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE. — Nous inoculons une guenon le 4 mai. Le soir elle présente un léger gonflement parotidien qui disparaît le 5 mai. Du 6 au 13 mai, l'animal n'offre rien d'anormal. Le 14 mai, l'animal a un aspect particulier : il est atteint d'une parotidite double avec un larmoiement très marqué. Le diagnostic d'oreillons est évident, il nous reste à en détailler les symptômes.

La déformation de la face est caractéristique, mais le gonflement est plus marqué à droite, déviant l'oreille. A ce niveau, la parotide, grosse comme une noix, offre une consistance à la fois élastique et dure; il n'existe aucune adhérence de la glande au tégument et il n'y a pas de fluctuation. A gauche, la parotide comble le sillon rétro-maxillaire, et fait une notable saillie. Alors que, chez un singe, on ne sent normalement que l'extrémité mince de la parotide, chez celui-ci on a la sensation d'une véritable tumeur, à la fois molle et résistante.

De plus, tandis que sur un singe normal on ne perçoit que difficilement les glandes sous-maxillaire et sublinguale, sur la guenon inoculée, le sillon sous-maxillaire est comblé; il y a hypertrophie de la glande sous-maxillaire droite. L'examen de la cavité buccale montre une angine rouge avec énanthème et turgescence bilatérale du canal de Sténon.

Le larmolement intense est accompagné d'un gonflement très marqué des glandes lacrymales.

L'attitude constante et singulière du singe, se tenant la tête dans les mains, nous a incité à lui faire une ponction lombaire. Par comparaison avec un singe neuf de même race pris comme témoin, le liquide céphalo-rachidien est hypertendu et présente à l'examen microscopique une lymphocytose marquée.

Le lendemain, les deux parotides sont encore augmentées de volume : on pratique l'exérèse de la parotide la plus volumineuse. La parotide du côté opposé resta hypertrophiée pendant quatre jours, puis tous les symptômes disparurent.

Nous pouvons donc affirmer par cette expérience la possibilité de transmettre au singe la maladie ourlienne, puisque l'animal inoculé a été atteint d'oreillons bilatéraux avec sous-maxillite, participation des glandes lacrymales et réaction méningée.

On nous objectera, il est vrai, la durée d'incubation différente dans cette maladie expérimentale type et dans les oreillons humains (dix-huit à vingt et un jours d'après les classiques). Nous opposerons à cette manière de voir deux faits expérimentaux : 1° le mode d'inoculation dissemblable : on ne peut comparer, en effet, la contagion spontanée naturelle et l'inoculation massive réalisée dans cette expérience; 2° l'infir-

mière qui donnait ses soins à cet enfant fut atteinte, à son tour, d'oreillons, quatorze jours après le début de la fièvre chez l'enfant contaminateur; treize jours après l'apparition de la parotidite, avec un retard en somme de trois jours sur l'animal inoculé.

Ajoutons que les délais d'incubation conservés par nous corroborent les résultats que M. Wollstein indique dans son mémoire.

Cet exposé détaillé nous permettra d'être plus bref dans la relation des deux expériences suivantes :

DEUXIÈME CAS.

OBSERVATION CLINIQUE. — Il s'agit d'une enfant soignée dans le service du D^r Lereboulet. Le tableau clinique est celui d'un état typhoïde. Au bout de quarante-huit heures apparaît un double gonflement parotidien, suivi immédiatement de la défervescence de la température. Le prélèvement du matériel d'inoculation et d'ensemencement eut lieu moins de douze heures après le début du gonflement parotidien.

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE. — Une guenon (*macacus sinicus*), inoculée le 23 mai dans les mêmes conditions que la première, fait une réaction parotidienne pendant vingt-quatre heures. On ne constate rien d'anormal du 24 au 30 mai. Le 30 mai, elle est atteinte d'une parotidite double avec prédominance à droite. La parotide droite est cette fois plus molle et plus résistante : la ponction ramène une sérosité sanglante.

Cette glande est extirpée le 31 mai. En la coupant, on remarque trois foyers purulents distincts donnant issue à un pus verdâtre dont l'ensemencement ne révèle la présence d'aucun microbe banal de la suppuration, mais qui fournit une culture de spirochète associé à la bactérie.

La parotide gauche reste augmentée de volume quarante-huit heures et l'animal guérit spontanément.

Dans cette deuxième expérience, l'animal inoculé fit encore une parotidite bilatérale.

TROISIÈME CAS.

OBSERVATION CLINIQUE. — Il s'agit d'un garçon de douze ans entré dans le service du D^r Aviragnet pour une parotidite ourlienne droite volumineuse datant de quinze heures. L'enfant eut le lendemain une parotidite bilatérale.

Une guenon, inoculée le 23 mai, fit une réaction inflammatoire banale durant quarante-huit heures et ne présenta du 25 mai au 5 juin aucun symptôme clinique appréciable. Le 5 juin, elle est atteinte d'oreillons bilatéraux avec stomatite intense et sténopie bilatérale. On décide de laisser ce cas évoluer spontanément. Après un gonflement qui a duré trois jours et fut aussi marqué que dans les essais précédents, les parotides revinrent à leur volume normal sans induration ni modification ultérieure dans les dimensions ou l'aspect des glandes.

Il est donc possible de transmettre au singe (*macacus sinicus*) l'infection ourlienne par inoculation directe de salive et de réaliser chez lui une maladie expérimentale rappelant l'affection humaine d'une façon suffisante pour affirmer le diagnostic d'oreillons.

ESSAIS DE TRANSMISSION EN SÉRIE. — Tous les essais de transmission en série des oreillons ont échoué dans ces premières expériences : ceci ne tient pas à l'impossibilité de réaliser pratiquement ce passage en série, mais à ce que nous n'avions à notre disposition que des singes rhesus, race qui s'est montrée réfractaire au virus ourlien.

Cette question de transmission en série chez le singe est donc à reprendre entièrement ; rappelons qu'elle a été réalisée chez le chat par M. Wollstein.

ESSAIS DE TRANSMISSION EN SÉRIE AVEC DU FILTRAT DE PAROTIDE. — En broyant un fragment parotidien provenant d'un singe et en diluant dans du sérum de lapin le liquide de broyage, nous avons essayé de transmettre les oreillons au singe, au lapin et au cobaye.

Les résultats obtenus chez ces deux derniers animaux furent

nuls et se bornèrent chez le singe à une parotidite légère, survenue au bout de vingt-cinq jours, et dont ne nous faisons pas état.

Rappelons à ce sujet, en opposition, les résultats heureux de Wollstein.

Il ressort de toutes ces expériences un fait : les oreillons sont transmissibles au singe (*macacus sinicus*) par inoculation de culot de centrifugation du liquide de lavage buccal.

CHAPITRE IX

ROLE DU SPIROCHÈTE DANS L'ÉTIOLOGIE DES OREILLONS

La preuve du rôle pathogène d'un germe est donnée par la reproduction expérimentale de la maladie chez un animal inoculé avec une dose de culture aussi minime qu'il est possible, ou à son défaut par la constatation dans le sérum des sujets convalescents d'un ensemble de réactions biologiques traduisant l'immunisation de l'organisme vis-à-vis de l'agent infectieux incriminé.

Nous examinerons successivement les unes et les autres.

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE.

Un singe mâle (*macacus sinicus*) est inoculé au niveau du testicule gauche par injection de 1/10 de centimètre cube d'une culture mixte particulièrement riche en spirochètes. Ce singe est en bon état général, ses testicules ont la grosseur d'un haricot.

Cet animal ayant présenté après son inoculation une infection ourlienne généralisée typique, nous rapporterons en détail cette observation.

Le lendemain de son inoculation on observe chez le singe une réaction inflammatoire durant vingt-quatre heures; puis le testicule reprend son aspect normal pour augmenter à nouveau de volume au bout de deux jours. Au bout de quatre jours, le testicule atteint les dimensions d'une grosse noisette; le cordon

est gros comme un crayon et induré, le scrotum n'adhère en aucun point au testicule; ce dernier est dur et tendu. Ce testicule est extirpé après ligature du cordon. L'étude de cette pièce sera faite dans le chapitre d'anatomie pathologique.

Neuf jours après l'ablation du testicule, le singe présente une parotidite bilatérale avec prédominance plus marquée d'un côté : à droite la parotide a un volume triple du volume normal. Cette parotidite évolue en trois jours.

Etant donné cette infection ourlienne typique nous faisons au singe une ponction lombaire. Celle-ci montre dans le liquide céphalo-rachidien une lymphocytose marquée par rapport à un liquide de singe normal.

L'inoculation d'une culture a donc déterminé chez lui une infection ourlienne véritable; nous croyions cette expérience arrivée à sa conclusion, il n'en était rien, elle devait être plus démonstrative encore.

Le singe fit au dix-septième jour une orchite droite aussi volumineuse que l'orchite gauche initiale, avec le même aspect clinique : orchite qui dura quinze jours et fut suivie d'atrophie consécutive du testicule droit.

Enfin, au vingt-septième jour de l'inoculation et au dixième jour de l'évolution de la seconde orchite, l'animal fit une localisation sous-maxillaire et sublinguale droite telle que sa langue était détachée du plancher de la bouche et collée au palais. L'exérèse de ces glandes fut suivie de la guérison de l'animal.

Il présenta par la suite une modification profonde de son caractère et de son attitude, devint doux et restait immobile dans sa cage; ses fonctions génitales demeurèrent définitivement suspendues.

Il est donc logique de conclure que ce singe fit, après son inoculation testiculaire, une infection ourlienne à localisations multiples, suffisante pour affirmer la nature véritablement spécifique de l'infection.

Malgré cette réalisation expérimentale typique, nous fîmes encore deux essais de transmission par culture. Par inoculation intra-parotidienne unilatérale droite chez une guenon, nous obtînmes, après sept jours d'incubation, une parotidite *bilatérale* prédominante à droite qui a duré trois jours et s'est ter-

minée par la guérison. Chez un singe (*cynomolgus*), par inoculation testiculaire nous avons réalisé après quarante-huit heures d'incubation une double orchite considérable, durant quinze jours et suivie d'atrophie testiculaire.

Nous avons complété cette étude du pouvoir pathogène de cette culture en essayant de réaliser la pancréatite ourlienne expérimentale du singe par inoculation intra-pancréatique directe au cours d'une laparotomie (1).

Dans les deux essais que nous avons faits, les singes sont morts sans la moindre péritonite suppurée; l'un en moins de douze heures avec des lésions de pancréatite hémorragique avec stéato-nécrose, l'autre en quarante-huit heures après un amaigrissement considérable transformant un animal bien portant en un animal cachectique sans la moindre réaction inflammatoire du côté du péritoine. Nous étudierons brièvement ces pièces au chapitre d'anatomie pathologique.

La possibilité de réaliser par inoculation d'une culture mixte de spirochètes et de bacilles l'infection ourlienne nous a incité à poursuivre cette étude, en cherchant un animal d'expériences d'un prix de revient moins élevé.

LE LAPIN EST UN ANIMAL SUSCEPTIBLE DE CONTRACTER L'INFECTION OURLIENNE EXPÉRIMENTALE.

Si la souris et le cobaye ne sont pas des animaux sensibles, le lapin est, au contraire, facilement inoculable par la voie testiculaire, mais il offre une certaine immunité naturelle, 50 p. 100 des animaux en moyenne ne font aucune réaction, on obtient, par contre, parmi les autres de très belles orchites expérimentales.

Tandis que la parotidite expérimentale est toujours précédée d'une certaine incubation (sept à dix jours en moyenne), l'orchite du lapin débute vingt-quatre heures ou quarante-huit heures au plus après l'inoculation de doses même minimales de culture : 1/20 à 1/10 de centimètre cube.

A la période d'état le testicule a souvent trois ou quatre fois

(1) Nous reprendrons ailleurs, en collaboration avec le Dr Wilmoth, nos recherches sur la pancréatite ourlienne expérimentale.

son volume normal et fait hernie hors de l'anneau inguinal. Le scrotum est œdématié de couleur violacée. Le testicule et ses enveloppes forment une masse dure, tendue et extrêmement douloureuse; on différencie mal le testicule de l'épididyme. Le cordon sus-jacent est gros comme un crayon et présente des nodosités. Cette orchite évolue en quinze jours à trois semaines. Au bout d'un mois les enveloppes testiculaires reprennent leur souplesse; on sent le testicule petit et dur avec de gros noyaux de sclérose. L'épididyme est bosselé, le cordon conserve des noyaux indurés. Au bout de deux à trois mois, le testicule frappé de sclérose est réduit au dixième de son volume et constitue un petit cordon dur. Jamais nous n'avons observé de suppuration quelle que fût l'intensité des signes locaux du début.

Il est bien évident qu'avec une même culture et des doses identiques toutes les orchites ne sont pas aussi graves, certaines sont de gravité moyenne, d'autres légères. Mais quelle que soit leur intensité, *la caractéristique de ces orchites est de ne jamais suppurer et d'aboutir toujours à la production d'une sclérose d'une intensité proportionnelle à la réaction inflammatoire observée.*

La sensibilité du lapin nous a permis de compléter l'étude du pouvoir pathogène de cette culture mixte de spirochètes et de bactéries.

Ainsi, par exemple, sur une série de 10 lapins inoculés le même jour avec la même dose d'une même culture, 2 présentèrent l'orchite grave que nous venons de décrire; 2 eurent une réaction d'intensité moyenne; 1 une orchite légère; chez 5 d'entre eux, la réaction fut légère et passagère et nous n'en ferons pas état.

L'ORCHITE EST UNE LÉSION TRANSMISSIBLE EN SÉRIE.

Nous avons déjà vu que la transmission en série de la parotidite, chez le singe, a échoué entre nos mains. Il n'en est pas de même de la transmission de l'orchite de lapin à lapin avec du liquide de broyage testiculaire *non filtré*. L'injection de 2/10 de centimètre cube de ce liquide détermine une orchite aiguë du lapin, en tout point comparable à celle provoquée par

la culture même. La lésion est d'autant plus marquée que l'inoculation de ce liquide de broyage est faite après prélèvement du testicule à une époque plus rapprochée de la phase aiguë de l'orchite.

La virulence du germe causal s'atténue par passage ; dès le troisième jour, il n'y a plus chez l'animal qu'une réaction insignifiante : le virus s'atténue donc sur cette espèce réfractaire au lieu de s'exalter comme on le constate chez l'homme (espèce sensible). Ce pouvoir d'atténuation de certaines espèces vis-à-vis du virus ourlien empêche donc d'exalter la virulence par passages successifs à l'animal comme pour d'autres germes.

ATTÉNUATION DE VIRULENCE DES CULTURES.

L'atténuation de virulence s'observe aussi en culture. Au quatorzième repiquage on peut encore provoquer une orchite d'intensité moyenne, mais les animaux susceptibles de contracter la maladie sont moins nombreux : 1 sur 5 au lieu de 3 sur 6. Ce fait est dû à ce que, la virulence de la culture étant moindre, le nombre des animaux protégés par leur immunité naturelle va en augmentant. Cependant le germe est encore doué d'une certaine virulence après un séjour à l'étuve, dans les cultures artificielles, au bout de dix mois.

L'atténuation de virulence dans les milieux est obtenue d'une façon encore plus nette par la culture en sérum de cheval : un seul repiquage en sérum de cheval suffit à détruire la virulence pour le lapin. Il sera nécessaire de réensemencer de sérum de cheval en sérum de lapin pour voir réapparaître la virulence pour le lapin. Au contraire, quel que soit le milieu, la virulence pour le singe n'est pas modifiée.

ATTÉNUATION DE VIRULENCE SUIVANT LA PORTE D'ENTRÉE DU VIRUS.

La culture inoculée dans le testicule détermine l'orchite. Injectée dans les veines ou sous la peau, même à très fortes doses elle ne provoque aucune lésion et immunise l'animal contre une inoculation testiculaire ultérieure indiquant ainsi la possibilité d'une vaccination : fait à retenir.

Nous venons de démontrer d'une façon suffisante que la culture mixte de spirochète et de bactérie détermine, chez le singe, une infection ourlienne analogue à celle provoquée par l'inoculation directe de salive, et que les lapins présentaient une orchite équivalent chez ce dernier de l'infection ourlienne du singe.

Le problème se trouve donc posé de la façon suivante : les deux maladies expérimentales sont identiques et déterminées l'une par du liquide de lavage buccal centrifugé, l'autre par une culture mixte.

Il nous reste donc à essayer de dissocier le rôle de chacun des germes contenus dans la culture :

1° LE BACILLE. — Dans ces expériences, toutes les conditions sont identiques à celles décrites dans le chapitre précédent, un seul fait diffère : l'absence de spirochètes.

L'inoculation intraparotidienne chez le singe, ou intratesticulaire chez plusieurs lapins d'une culture anaérobie en sérum de lapin du bacille isolé n'est suivie ni de parotidite, ni d'orchite.

2° LE FILTRAT. — De la culture mixte (spirochète + bactérie).

Le simple traumatisme de la piqûre au niveau des testicules ou l'injection de 1/2 cent. cube de milieu au sérum de lapin neuf ne détermine aucune réaction. La culture d'abord diluée au 1/5^e, puis filtrée à la bougie Martin L₃, est centrifugée après filtration. Ce qui constitue le culot de centrifugation prolongée provoque chez le lapin une orchite d'intensité moyenne suivie de sclérose (essai réalisé au quatorzième repiquage en culture).

Il résulte de ces deux séries d'expériences qu'en l'absence de spirochète, il n'y a pas d'orchite. Il faut la présence du spirochète, sous une forme bien définie (cultures) ou sous une forme granulaire (filtrat) pour obtenir l'orchite équivalent de la parotidite du singe.

Nous ajouterons à cet ensemble de faits expérimentaux deux autres preuves :

1° L'ensemencement en milieu sérum de lapin d'un fragment de parotide (parotidite expérimentale d'origine salivaire) révèle la présence de spirochètes associés à la bactérie.

2° L'examen direct à l'ultra-microscope d'une goutte de la sérosité testiculaire (orchite expérimentale du singe par inoculations de cultures) révèle la présence de spirochètes, l'ensemencement d'un fragment donne dans les délais habituels une culture de spirochètes et de bactéries.

On pourrait nous objecter : Que ni la bactérie, ni le spirochète ne sont en cause, mais bien un troisième élément, un virus filtrant inconnu.

A ceci, nous répondrons : l'essai du pouvoir pathogène du filtrat a été réalisé au quatorzième repiquage ; or, étant donné que tous nos ensemencements sont toujours faits de façon identique (1 cent. cube de culture à ensemercer dans 10 à 12 cent. cubes de milieu neuf), le quatorzième repiquage représentait au minimum une dilution au 1/100.000.000.000.000. Il faudrait donc admettre la culture de cet hypothétique ultra-virus.

Le passage à travers les bougies filtrantes de ce spirochète et la possibilité d'obtenir après filtration des spirochètes typiques en ajoutant au filtrat le bacille avec lequel il vit en symbiose sont deux faits démontrés. Il y a là deux présomptions en faveur de l'identité du virus ourlien et des formes filtrantes du spirochète.

Le fait suivant vient encore témoigner en faveur de cette hypothèse : Wollstein avait montré que la durée du séjour du virus ourlien dans la cavité buccale est variable. Dans les cas étudiés par nous, la présence du spirochète dans la bouche était passagère et coïncidait toujours avec le début de la parotidite ; une fois celle-ci constituée nous n'observions plus la présence du spirochète à l'examen à l'ultra-microscope ou dans nos cultures ; or, à ce stade de l'infection lorsque la parotidite était à sa phase d'état, il nous a été impossible soit par inoculation directe de la salive, ou de la culture du culot de centrifugation de cette même salive, de déterminer chez l'animal parotidite ou orchite.

Nous croyons que le virus filtrable de Wollstein et le virus filtrable de nos cultures ne sont autre chose que les formes filtrables du spirochète étudiées au cours de ce travail, car il faut la présence dans le matériel inoculé du spirochète sous une de ces deux formes (forme type ou forme filtrable) pour pouvoir déterminer chez l'animal parotidite ou orchite.

Nous devons réaliser encore d'autres expériences de contrôle. Bien qu'il soit de toute évidence que les oreillons constituent une infection spécifique, nous avons cherché à déterminer la parotidite et l'orchite expérimentales avec une culture mixte contenant comme spirochètes : *Sp. macrodentium*, *Sp. microdentium*, *Sp. minutissimum*. Le prélèvement en est facile chez un rougeoleux, par exemple, et la culture aisée et abondante. Celle-ci, inoculée jusqu'à la dose de 1 cent. cube, ne détermine aucune réaction parotidienne chez le singe ou testiculaire chez le lapin.

Nous fîmes encore une expérience de contrôle avec le spirille de l'association fuso-spirillaire de Vincent dont nous avons très aisément obtenu une culture extrêmement abondante. Cultivée dans des conditions d'anaérobiose identique et injectée dans la parotide d'un singe (*macacus sinicus*) et dans le testicule du lapin : le spirille de Vincent associé au fusiforme s'est montré dans cette expérience incapable de déterminer la moindre réaction.

Ainsi, l'infection ourlienne déterminée par la culture ne peut être provoquée ni par le bacille seul, ni par d'autres spirochètes, ni par un virus inconnu. Mais nous sommes amené par nos recherches à conclure que la présence du spirochète, soit dans sa forme spirochétienne, soit dans sa forme granulaire, est une condition indispensable à la production de l'infection ourlienne chez le singe ou chez le lapin.

Nous nous sommes ensuite efforcé de déterminer le rôle pathogène éventuel des formes de dégénérescence du spirochète et des corpuscules spirochétiens. Il est facile, nous l'avons vu, d'obtenir les unes et les autres. Ce que nous considérons comme des formes de dégénérescence : grains chromatophiles, formes en boule des spirochètes, sont incapables de déterminer l'orchite du lapin. La présence du spirochète ou des granules spirochétiens, récemment filtrés, est indispensable à la production des lésions expérimentales.

CHAPITRE X

RÉACTIONS BIOLOGIQUES

L'étude des réactions sériques nous permettra maintenant de montrer le rôle du spirochète dans l'étiologie des oreillons chez l'homme.

AGGLUTINATION.

Après quelques essais, nous avons pu déceler l'existence d'une agglutinine spécifique dans le sérum des malades guéris.

En choisissant pour pratiquer cette réaction une culture abondante en spirochètes, datant de trois semaines, il faut s'assurer par plusieurs examens que les organismes sont libres et qu'il n'existe pas d'agglutinats spontanés.

Cette culture est diluée de moitié d'eau physiologique, de façon à ramener son opacité à un degré comparable à celui qu'on utilise d'une façon courante pour l'agglutination du bacille typhique par le sérum d'un malade, par exemple. Le sérum à examiner est dilué au 1/10, 1/100, 1/1.000 dans l'eau physiologique à 8,5 p. 100.

On répartit purement 0,5 de la culture diluée et 0,5 des dilutions de sérum dans chacun des tubes à agglutination. On a soin d'ajouter dans chaque tube de l'huile de vaseline. Les tubes sont placés à l'étuve, la lecture se fera au moyen de prises successives d'heure en heure, et on enregistre comme définitifs les résultats observés au bout de quatre heures.

Nous avons pris, comme sérum de contrôle, le sérum d'un

malade atteint de sodoku, le sérum d'un syphilitique et le sérum d'un sujet normal n'ayant présenté aucune syphilis clinique dans ses antécédents, et chez lequel la réaction de déviation du complément avec de l'antigène spécifique est négative.

Le sérum normal s'est montré dépourvu de toute action sur le spirochète et sur la bactérie.

Le sérum d'un animal atteint de sodoku, traité et convalescent de cette affection, immobilise le spirochète (ce qui, en réalité, constitue le premier temps de l'agglutination); cette immobilisation des spirochètes par le sérum du malade convalescent de sodoku est encore visible avec une dilution au 1/100. La mobilité de la bactérie n'est nullement modifiée par le contact de ce sérum.

Enfin le sérum d'un malade atteint de syphilis secondaire en pleine évolution (roséole, plaques muqueuses), dont la réaction de déviation est franchement positive, agglutine partiellement le spirochète au 1/100, mais n'a aucune action sur la bactérie.

D'autre part, le sérum d'un malade ayant eu les oreillons trois semaines avant l'examen sérique et ne présentant aucun signe clinique ou sérologique de syphilis dans ses antécédents agglutine les spirochètes au 1/100 et les immobilise au 1/1.000 d'une façon indiscutable.

Le sérum d'un malade dont l'infection ourlienne remonte à six mois possède une action encore plus nette; dilué au 1/10, il a une action directe sur les spirochètes qui deviennent granuleux, prennent un aspect ratatiné et sont immobiles : cette dilution est trop faible pour provoquer la lyse et trop forte pour déterminer l'agglutination : le fait confirme encore une fois le phénomène signalé par Neisser et Wriesberg. Au 1/100 l'agglutination est typique, mais il existe encore des spirochètes immobilisés libres. Au 1/1.000 l'agglutination est massive, il n'existe presque plus de spirochètes libres. Lorsque l'occasion s'en présentera nous essaierons de préciser le taux d'agglutination maximum.

Nous avons relaté ici une expérience-type, mais il faut savoir que le taux d'agglutination n'est pas toujours aussi élevé et il nous a semblé observer une relation entre le pouvoir agglutinant et l'intensité de l'infection. Mais ces essais, pour

être démonstratifs, doivent être faits avec un grand nombre de sérums de contrôle qu'il n'est pas toujours aisé de se procurer.

Nous avons vérifié l'action du sérum de convalescent sur la bactérie associée : rappelons que le sérum d'un malade convalescent de sodoku, celui d'un syphilitique secondaire, ne possèdent aucune action sur la bactérie. En revanche, dans tous nos essais d'agglutination avec du sérum de malades atteints d'oreillons nous avons remarqué des paquets agglutinés contenant les deux organismes.

Au-dessus du taux de 1/100, on ne constate plus aucune action du sérum sur le bacille. Avec la dilution au 1/1.000 le spirochète est agglutiné d'une façon massive et l'agglutination est élective, car la bactérie garde alors toute sa mobilité.

Il est donc possible de distinguer le rôle du spirochète de celui de la bactérie dans l'étiologie des oreillons. Nous pouvons affirmer l'existence dans le sérum des convalescents d'oreillons d'une agglutinine spécifique; celle-ci vient donc apporter la preuve du rôle du spirochète dans l'étiologie des oreillons chez l'homme.

Cette agglutinine ne nous semble pas exister avant la troisième semaine. Nous avons pu suivre depuis six mois chez une malade l'augmentation de ce pouvoir agglutinant, nous poursuivrons cette étude dans l'avenir.

On doit noter qu'à côté de l'agglutinine spécifique, il existe des coagglutinines de groupe qui n'ont également aucune action sur le bacille. Le sérum des syphilitiques contient une coagglutinine. Le sérum d'un convalescent de sodoku, dont le spirille est morphologiquement assez éloigné de notre germe, possède une action légère d'immobilisation qui constitue le premier temps de l'agglutination.

LYSINE.

L'expérience nous a montré que la recherche d'une lysine doit être soumise à un contrôle très sévère. Il faut d'abord préciser par de multiples essais le taux de lyse des sérums témoins avant de se hâter de conclure.

Tout sérum, à certaines dilutions, est doué d'un pouvoir lytique vis-à-vis du spirochète des oreillons. C'est un fait expé-

rimental qui vient corroborer toute une série de constatations sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

Dilués au 1/5 le sérum normal et le sérum syphilitique ne sont doués d'aucune action lytique. Au contraire, le sérum de sujets atteints d'oreillons donne au spirochète un aspect effiloché, granuleux, traduisant la lyse de cet organisme. Au 1/10, ce sérum est encore doué d'une action incontestable puisqu'il altère le spirochète dans sa morphologie. Son action sur la bactérie est, par contre, toujours nulle.

Il existe donc dans le sérum des convalescents d'oreillons une lysine spécifique.

IMMUNISINE.

Nous n'avons pas cherché à mettre en évidence l'existence d'immunisine en raison de l'immunité naturelle d'un grand nombre d'animaux.

Cette immunisine a été signalée déjà par Debré et Joannon qui ont indiqué le pouvoir préventif du sérum de convalescent d'oreillons.

Pour nous, le seul intérêt de cette question est dans l'immunisation de l'homme : nous avons en préparation un sérum équin. Lorsque son étude donnera des indications satisfaisantes nous nous proposerons de l'essayer directement sur le malade (1).

SENSIBILISATRICE.

Nous n'avons pas encore réussi à mettre en évidence une sensibilisatrice dans le sérum des malades atteints d'oreillons, mais tout nous porte à croire qu'il en existe une : en effet, nous poursuivons, grâce au concours du Dr Debains, des recherches qui nous ont montré l'existence de co-sensibilisatrice de groupe ; il doit donc y avoir une sensibilisatrice spécifique. Nous croyons que toute la difficulté de la question réside dans la préparation de l'antigène. Alors que toutes les recherches de sensibilisatrice dans les affections à spirochètes ont été faites jusqu'ici avec des extraits organiques, nous

(1) Nous tenons à remercier M. Frasey de sa collaboration.

essayons de mettre au point une technique de préparation d'un antigène avec des corps spirochéliens, ce qui présente quelques difficultés à résoudre. La préparation d'un sérum équin facilitera, croyons-nous, cette recherche. Mentionnons à titre de comparaison l'absence de sensibilisatrice dans le sérum des malades atteints d'infection à gonocoque et la présence à un taux très élevé d'une sensibilisatrice spécifique dans le sérum des chevaux inoculés avec ce germe.

Les propriétés biologiques que nous avons pu, jusqu'ici, mettre en évidence dans le sérum des convalescents d'oreillons sont donc une agglutinine et une lysine.

CHAPITRE XI

LE SPIROCHÈTE DANS L'ORGANISME

Nous rappellerons brièvement les faits connus jusqu'ici, nous bornant à indiquer les quelques notions acquises depuis par nous.

Le point que tous les épidémiologistes ont cherché à préciser a été le mode de contagion des oreillons. Tous admettent la nécessité d'un contact assez prolongé; Kelsch insistait sur ce point en opposant « la fixité du contagé ourlien opposée à la diffusibilité de celui de la rougeole ». Il rapportait l'observation faite par Variot à l'occasion de deux épidémies successives de rougeole et d'oreillons se développant successivement dans la même école : tandis que dans la seconde une simple porte vitrée et un mur de 2 m. 50 suffirent à arrêter le contagé entre deux segments de l'école, dans la première la rougeole pénétra partout. Cette observation était loin d'être exempte de critiques puisque l'auteur méconnaissait les porteurs de germes sains, nous la rapportons néanmoins pour opposer les notions courantes sur deux modes de contagion de la rougeole et des oreillons. Kelsch, quelques pages plus loin, mettait également cette notion encore plus en évidence en montrant qu'en matière d'oreillons, il ne s'agissait pas de contagion mais bien d'aptitude ou d'inaptitude à contracter la maladie. « Il en est des oreillons comme de la stomatite et d'autres affections similaires; la contagion ne semble pas inhérente à leur nature : elle est une propriété contingente qu'ils peuvent revêtir ou dépouiller, manifester à des degrés divers suivant les circon-

stances et notamment l'âge. » Ces données sont à rapprocher de l'immunité naturelle de certains animaux dont la race est réceptive, fait que nous avons déjà signalé.

L'agent étiologique des oreillons étant inconnu, les observateurs se bornaient à incriminer comme agents de contagie les particules de mucus buccal et les fines gouttelettes de salive projetées par le malade en parlant, en toussant, et par la sécrétion buccale qui s'écoule souvent spontanément à la période de gonflement parotidien, malgré la diminution de la sécrétion salivaire signalée à ce stade.

Nos recherches nous ont permis de vérifier quelques points de détail.

L'incubation classique dans la maladie spontanée est, dit-on, de deux ou trois semaines : dans la maladie expérimentale, cas 1, comme dans l'observation de l'infirmière X..., elle est sensiblement plus courte, douze à quatorze jours. D'autre part, les deux à trois semaines classiques correspondent exactement aux délais nécessaires pour avoir une bonne culture *in vitro* : on voit que les données du laboratoire et de la clinique sont identiques.

La durée de contagion est difficile à préciser : les seules notions nettes que nous possédons, nous les devons à la constatation de la présence du virus dans la cavité buccale. Elle nous paraît variable ; nous avons réuni 10 cas typiques d'oreillons et nous avons recherché la présence du spirochète sous sa seule forme facilement reconnue par nous : sa forme spirochétienne. Sa morphologie dans l'organisme est en effet analogue à celle que nous avons décrite comme forme type de culture : nous n'avons observé ni formes de dégénérescence, ni formes de division. Mais ici encore l'existence du spirochète, sous un aspect inconnu de nous, nous semble probable : dans un cas nous avons noté à l'examen direct quelques rares spirochètes-types et une quantité anormale de granules et ce fut une des cultures les plus riches que nous ayons obtenue. Comme un spirochète ne naît que par division directe, ou d'un granule et que le petit nombre de germes originaux étaient incapables de se segmenter assez vite pour donner origine aux spirochètes de culture, ceux-ci ne pouvaient provenir que du matériel d'ensemencement, c'est-à-dire des granules. Nous avons trouvé

le spirochète étudié dans ce mémoire, quatre fois sur 10 cas d'oreillons fébriles, dans le culot de centrifugation de la salive des malades. Nous avons pu, en ensemençant ces culots de centrifugation, en obtenir trois souches de spirochètes en cultures associées à la bactérie. Les prélèvements qui ont fourni ces cas positifs avaient été faits au début de l'évolution des oreillons, alors qu'une seule des glandes était atteinte, exactement à quatre heures, douze heures, quinze et vingt-quatre heures du début de l'affection. Au contraire, deux prélèvements opérés après l'apparition des deux parotidites, même dans les premières vingt-quatre heures de la maladie, n'ont donné aucun résultat. Les autres cas correspondent à des formes cliniques d'oreillons dans lesquelles les prises des sécrétions buccales faites entre la vingt-quatrième et la soixante-douzième heure de la maladie furent négatives.

Il résulte donc qu'en utilisant un prélèvement fait quelques heures après un double gonflement parotidien on a moins de chance de succès qu'avec du virus encore au stade buccal, et n'ayant pas provoqué toutes les manifestations traduisant ses diverses localisations. Nos résultats corroborent dans l'ensemble ceux de Wollstein. Ce même auteur put, en outre, dans des cas graves, au cours d'une épidémie sévère d'oreillons, mettre en évidence la présence du virus jusqu'au sixième jour, mais jamais après le neuvième jour.

Le rôle de la salive contenant du virus, dans la dissémination des oreillons et la virulence du germe lors de son séjour buccal, ont été indiqués également par Wollstein. Cet auteur a montré qu'il y avait intérêt, pour assurer les passages en série d'oreillons, d'infecter de préférence les animaux avec de la salive plutôt qu'avec du liquide résultant du broyage de glande parotidienne.

La présence du germe dans la cavité buccale pendant les toutes premières heures du gonflement parotidien est le seul fait que nous connaissions d'une façon exacte. Mais l'impossibilité où nous sommes, à l'heure actuelle, de reconnaître les différentes formes que peut revêtir dans l'organisme ce spirochète, vient rendre le problème plus complexe.

Deux exemples précis, d'ordre différent, suffiront à le démontrer :

Un singe en expérience présente une grosse parotide ourlienne. Il existe dans la glande extirpée deux foyers hémorragiques : l'un de ceux-ci est partagé en deux segments dont l'un est prélevé pour l'étude anatomo-pathologique et l'autre utilisé pour un essai de culture, tandis que le segment ensemencé donne une culture abondante de spirochètes, il est impossible de voir des formes spiralées sur les coupes imprégnées au nitrate d'argent.

Dans le testicule, les faits se passent d'une manière identique, on trouve une sérosité purulente verdâtre dans laquelle il existe de nombreux spirochètes typiques. La partie de la glande immédiatement voisine de la sérosité est utilisée pour l'étude histologique, on y observe la présence de foyers inflammatoires, mais nulle part on ne voit des formes spirochétiennes. Par contre, on est frappé du nombre des granulations existant en certains points fixant électivement l'argent, mais que rien ne permet de différencier.

Nous ne savons reconnaître les spirochètes que dans leur forme typique. Nous ne savons rien des spirochétiemies, probablement passagères, qui précèdent les métastases de l'infection ourlienne, ni de la voie d'élimination du germe. Nos connaissances du spirochète dans l'organisme se bornent à savoir le reconnaître dans le milieu buccal, à le cultiver après ensemencement de la salive, d'une parotide ou d'une orchite expérimentales.

Nous avons étudié également les microbes qui lui sont le plus fréquemment associés dans la cavité buccale. A côté du bacille avec lequel il vit en symbiose, ce sont le tétragène et le streptocoque. Le premier ne semble pas un obstacle au développement du spirochète, la présence du streptocoque suffit au contraire à empêcher toute pullulation spirochétienne, c'est un fait que nous avons pu vérifier également *in vitro*.

Il serait important de préciser le mode d'entretien du virus en dehors des épidémies ; seules des recherches faites en série par de multiples observateurs permettront d'atteindre ce but et nous ignorons s'il existe des porteurs sains de ce spirochète, agents disséminateurs de l'infection.

Nous croyons devoir cependant attirer l'attention sur la fréquence de la localisation unique du virus ourlien à la glande

sous-maxillaire observée par nous lors de l'épidémie de 1924. Il est possible que des sous-maxillites de nature ourlienne se rencontrent également en dehors des épidémies. Confondues avec les adénites de voisinage, ces inflammations spécifiques de la sous-maxillaire sont peut-être des formes atténuées de la maladie ourlienne, conservant le virus en dehors des épidémies.

LES OREILLONS DANS LES ESPÈCES ANIMALES.

Il devenait intéressant de rechercher si l'infection ourlienne pouvait atteindre d'autres espèces que l'espèce humaine. Il existe quelques faits de parotidite ourlienne chez les animaux, mais ils sont exceptionnels. Busquet, en 1897, dans un mémoire adressé à l'Académie de Médecine, relate l'observation d'un cas d'oreillons du chien : l'auteur étant atteint de cette infection vit, après une certaine incubation (?), son chien qui avait la funeste habitude de lécher les crachats de son maître (?), présenter une parotidite unilatérale ayant duré quatre jours. Laveran analysant le mémoire de Busquet fit, à ce sujet, des recherches bibliographiques très complètes. Il n'a pu retrouver que l'observation de Schüssel et Hertwig, citée par Friedberger et Fröhner, et le cas de Whitaker cité par Mecray et Walsh. Laveran fit à cette époque une enquête au sujet de la parotidite ourlienne spontanée chez le chien auprès de Nocard, Leblanc, Maignin. Le résultat en fut négatif. En 1900, Busquet et Boudeaud rapportent un nouvel exemple de transmission des oreillons de l'homme au chien et de chien à chien. La transmissibilité des oreillons au chien demeure donc exceptionnelle. Si l'on joint à ces faits les transmissions expérimentales aux singes (*sinicus*, *cynomolgus*), au chat, au lapin ; si l'on ajoute la non-réceptivité du cobaye et de la souris, nous aurons rappelé toutes les connaissances que nous possédons actuellement sur ce point de la question.

CHAPITRE XII

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DU SPIROCHÈTE DES OREILLONS ET DES SPIROCHÈTES VOISINS

Il importe, pour faciliter les recherches de contrôle, d'indiquer les éléments permettant le diagnostic entre les spirochètes buccaux et les spirochètes des oreillons. Nous n'avons pas l'intention de reprendre ici la question de l'étude des spirochètes de la cavité buccale (1). Parmi les espèces bien connues : *Sp. buccalis* (Macrodentium de Noguchi), gros spirochète à très larges ondulations, ne lui ressemble en rien ; *Sp. microdentium* est plus court et plus trapu, ne rappelle nullement sa morphologie ; *Sp. minutissimum*, très petit, dont l'aspect rappelle absolument celui d'un ressort à boudin, ne saurait être confondu, sa forme en est très éloignée.

Les seules espèces morphologiquement voisines sont, à notre avis, *Tr. pallidum* et *Sp. cuniculi*. La différenciation sur un frottis coloré d'un tréponème d'un spirochète du lapin et du spirochète des oreillons est mise à part, l'abondance des germes sur les frottis faits avec la culture ou dans les examens à l'ultra à première vue très délicate ; comme taille, comme finesse, comme mouvement les spirochètes se ressemblent, seule leur origine diffère. En les examinant comparativement à l'ultramicroscope tandis que le spirochète rencontré au cours des oreillons se présente lorsqu'il est animé du mouvement de rota-

(1) Nous reprendrons en détail la morphologie du tréponème pâle ailleurs en collaboration avec M. Jeantet.

tion autour de son axe, comme un corps cylindrique régulièrement enroulé en hélice autour d'un axe fictif, *Tr. pallidum* et le spirochète du lapin n'ont pas un aspect hélicoïdal : si on observe avec soin ces deux derniers on vérifie que le tréponème a l'aspect d'une ligne sinueuse formée par une série d'ondulations plates toutes contenues dans un même plan. Il y a donc un moyen de différencier entre eux ces deux espèces de germes d'aspect voisin.

CHAPITRE XIII

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous étudierons successivement les lésions parotidiennes sous-maxillaires testiculaires et pancréatiques.

PAROTIDE.

La parotide est notablement augmentée de volume, elle pèse quatre fois plus que la parotide gauche du singe (poids vérifié à la mort de l'animal), elle mesure trois fois plus que ses dimensions normales. De consistance ferme, elle présente en coupe des foyers hémorragiques disséminés : il n'existe aucune trace du point d'inoculation.

A un grossissement de 100 diamètres : 1° les foyers d'inflammation sont disséminés au hasard et de nombreux lobules glandulaires sont intacts; 2° les lésions débutent autour des canaux et l'inflammation pénètre dans les acini glandulaires en suivant le tissu conjonctif intra-lobulaire augmenté de volume (fig. 17).

A un grossissement de 500 diamètres les lésions du tissu conjonctif, des acini glandulaires, des canaux et des vaisseaux sont les suivantes :

Au niveau du tissu conjonctif périlobulaire et interlobulaire on observe une multiplication et une augmentation de volume des fibres. Ce tissu est infiltré par place de globules rouges et de polynucléaires; cette infiltration interlobulaire gagne les acini en suivant le tissu conjonctif interacineux.

Au niveau des acini on observe tous les degrés, depuis la

PAROTIDITE OURLIENNE EXPÉRIMENTALE

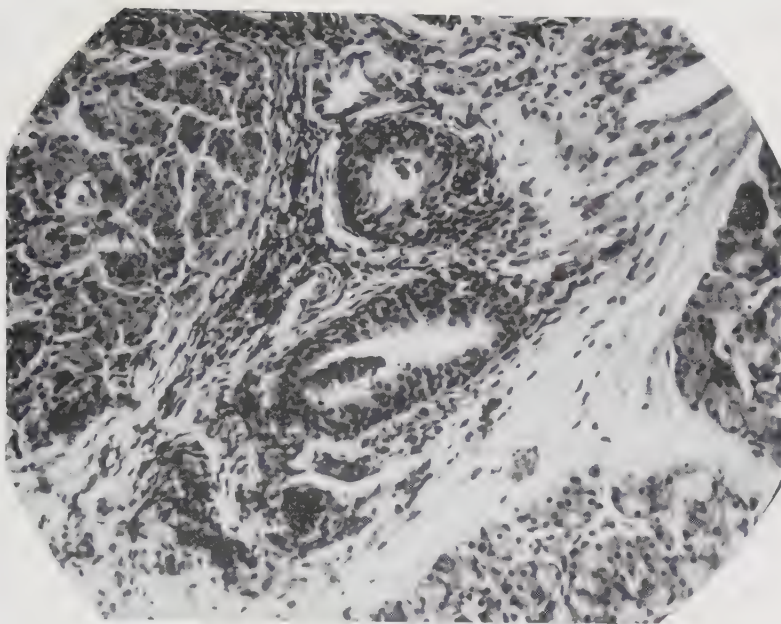


FIG. 17. — Foyer d'infiltration péri-inflammatoire à point de départ péricanalulaire.

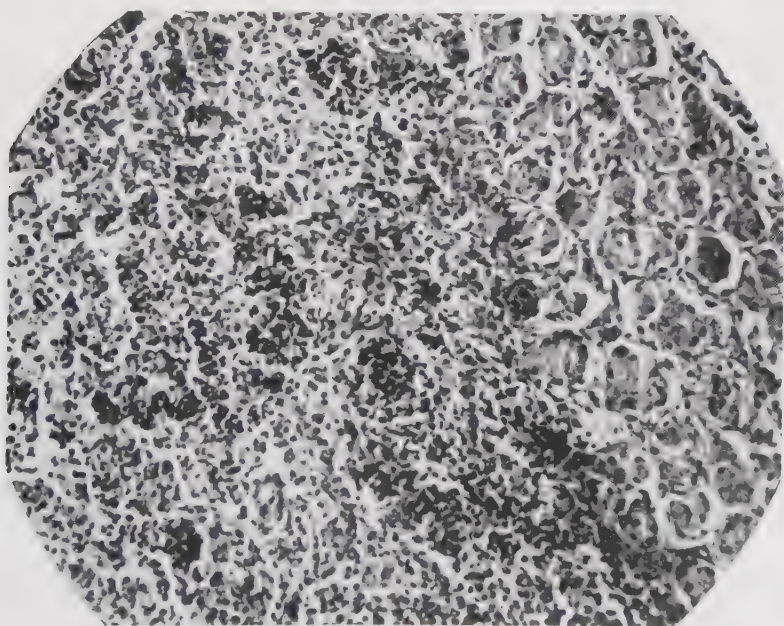


FIG. 18. — Infiltration intraglandulaire.

simple infiltration inflammatoire dissociant les acini jusqu'à la disparition des cellules glandulaires. Il existe, par endroits, de véritables zones de dégénérescence au niveau desquelles les rares cellules existantes perdent leur affinité tinctoriale présentant des vacuoles tandis que leurs noyaux disparaissent. Il est impossible en certains points de reconnaître l'architecture initiale de la glande dont les cellules sont remplacées par des polynucléaires et des plasmocytes.

Très près de ces zones il existe des lobules glandulaires absolument intacts (fig. 48).

Canaux. Les lésions sont très variables; tantôt il existe une simple infiltration péricanaliculaire, tantôt la lumière des canaux est plus ou moins obturée par la desquamation et la nécrose épithéliale, tantôt enfin, au degré ultime, on devine simplement l'emplacement du conduit excréteur remplacé par des plasmocytes et des polynucléaires.

Vaisseaux. L'atteinte vasculaire est toujours moins considérable, il y a une diapédèse active avec diffusion des polynucléaires dans le tissu périvasculaire; ces lésions sont toujours moins accentuées que les lésions péricanaliculaires.

La parotidite ourlienne expérimentale est constituée par une lésion inflammatoire à point de départ péricanaliculaire créant secondairement des foyers intra-lobulaires.

GLANDE SOUS-MAXILLAIRE.

L'infection ourlienne qui a été l'origine de la parotidite étudiée plus haut résulte de l'inoculation de virus salivaire. L'inflammation de la glande sous-maxillaire qui fait l'objet de ce paragraphe est consécutive à une infection ourlienne métastatique consécutive à l'inoculation d'une culture de spirochètes.

La glande est considérablement augmentée de volume, la participation du tissu cellulaire périglandulaire est beaucoup plus marquée: il y a un gros œdème périglandulaire; en coupe les glandes présentent des foyers hémorragiques disséminés.

A un grossissement de 100 diamètres les lésions sont en tout

point comparables à celle de la parotide; ici la participation du tissu conjonctif est plus grande encore et l'infiltration diapédétique à point de départ vasculaire et péricanaliculaire s'étend loin, dépassant la capsule, jusqu'au niveau du tissu conjonctif péri et intermusculaire entourant les muscles de la région sous-maxillaire (fig. 19-20).

A un grossissement de 500 diamètres au niveau du tissu conjonctif, on note les lésions typiques de l'inflammation avec hémorragies et diapédèse: on voit l'infiltration gagner de proche en proche le long du tissu conjonctif péricanaliculaire.

Les lésions glandulaires, par contre, sont moins marquées.

Au niveau des canaux les lésions sont proportionnelles à la diffusion de l'infiltration diapédétique allant du simple envahissement des cellules de revêtement jusqu'à l'oblitération de la lumière canaliculaire par une matière inerte et des cellules desquamées.

Les lésions vasculaires sont celles de l'inflammation banale.

En conclusion les lésions de la glande sous-maxillaire consistent surtout en infiltration interglandulaire à point de départ vasculaire et à pénétration glandulaire secondaire.

TESTICULE.

Les lésions testiculaires sont d'une importance considérable à côté des lésions des glandes salivaires. Nous les envisagerons à trois stades: quarante-huit heures après l'inoculation, au bout de quatre jours, et au bout d'un mois lorsque la sclérose testiculaire est constituée:

1° *Au bout de quarante-huit heures*, le testicule (il s'agit ici d'un testicule de lapin) est doublé de volume, les enveloppes testiculaires sont épaissies, l'épididyme apparaît entourée d'une gangue de tissu conjonctif distendu par l'œdème.

A un grossissement de 100 diamètres l'architecture du testicule paraît conservée dans l'ensemble; mais il existe des foyers d'infiltration inflammatoire disséminés un peu partout, les lésions épидидymaires sont peu marquées (fig. 21).

A un grossissement de 500 diamètres on observe des altérations analogues aux lésions parotidiennes, avec participation du tissu

**SOUS-MAXILLITE OURLIENNE EXPÉRIMENTALE
D'ORIGINE MÉTASTATIQUE**

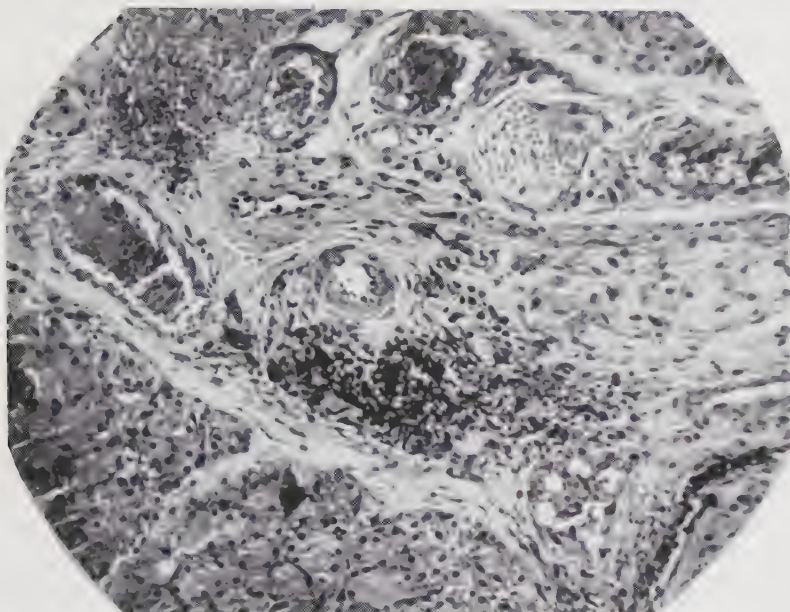


FIG. 19. — Foyer d'infiltration inflammatoire à point de départ périvasculaire

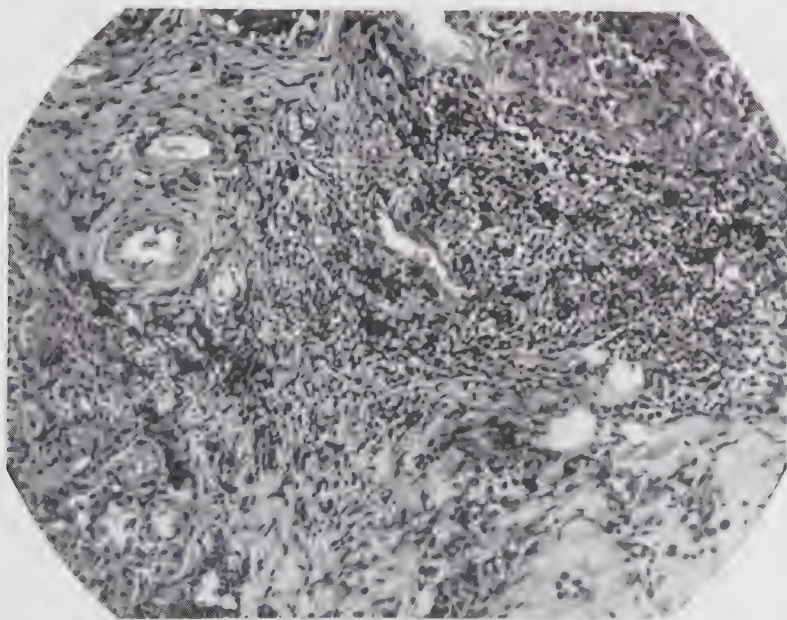


FIG. 20. — Foyer d'infiltration périvasculaire pénétrant dans un lobule glandulaire.

ORCHITE OURLIENNE EXPÉRIMENTALE, PHASE INFLAMMATOIRE

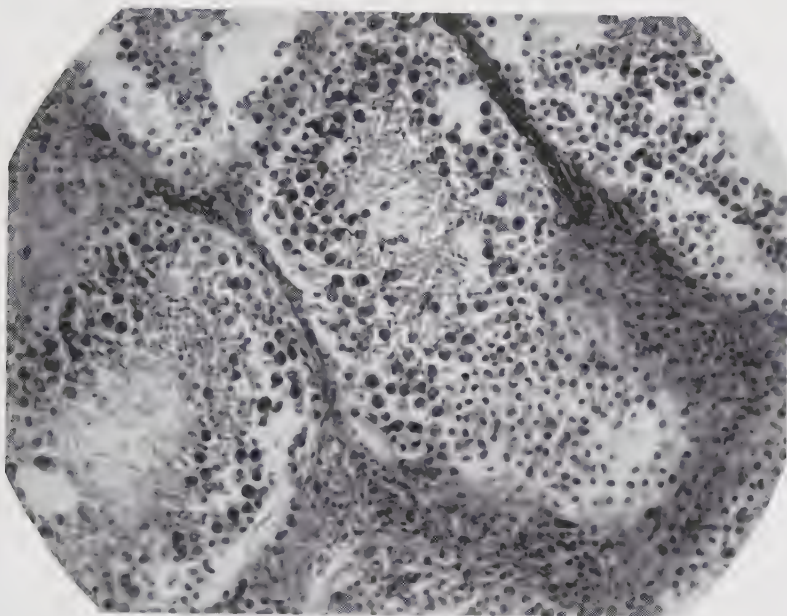


FIG. 21. — Orchite évoluant depuis quarante-huit heures.

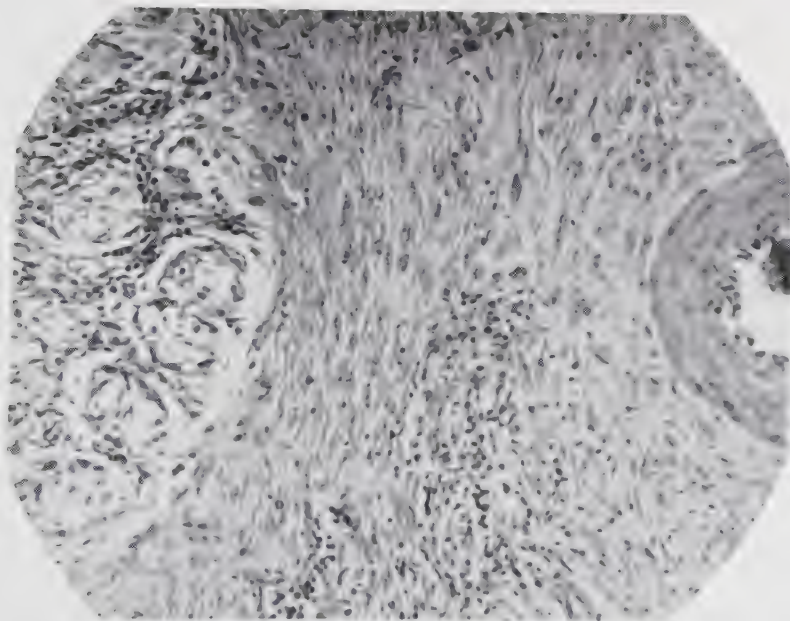


FIG. 22. — Orchite ayant quatre jours d'évolution, existence de foyers de sclérose.

conjonctif inter et périlobulaire et altération plus ou moins prononcée des cellules des tubes glandulaires. Les lésions épидидymaires sont péricanaliculaires.

2° *Au bout de quatre jours*, le testicule (orchite du singe) est augmenté de volume; en coupe il est dur et ses enveloppes sont épaissies.

A un grossissement de 400 diamètres, on observe de grandes zones de dégénérescence phlegmoneuse et peu de glandes paraissent intactes, les enveloppes hypertrophiées sont le siège de petites hémorragies; elles sont distendues par l'œdème, les canaux épидидymaires sont envahis par l'infiltration leucocytaire (fig. 22).

A un grossissement de 500 diamètres, on note tous les stades de la lésion épithéliale depuis l'aspect trouble, la vacuolisation du protoplasme, la disparition du noyau jusqu'à la dégénérescence phlegmoneuse. L'épaississement du tissu conjonctif et l'envahissement du testicule par ce dernier modifient la disposition des canaux séminifères dont l'architecture disparaît complètement, bouleversée et remplacée par l'infiltration inflammatoire. Au niveau de l'épididyme, on observe des lésions péricanaliculaires avec épaississement de la paroi et, par endroits, destruction des cellules de revêtement des canaux. Fait caractéristique, des lésions aussi graves n'aboutissent jamais à la fonte purulente, mais évoluent vers la sclérose.

Phase de sclérose. Le testicule est réduit à une sorte de cordon dur: en coupe il présente un aspect fibreux; la vaginale est très augmentée de volume. Les testicules présentent des foyers de nécrose inclus dans un tissu scléreux dense: l'épididyme apparaît comme une multitude de canaux maintenus par une gangue fibreuse.

A un grossissement de 100 diamètres, la vaginale est remplacée par une large bande de tissu conjonctif contenant de nombreux vaisseaux de néoformations. Les veines sont atteintes de phlébite et entourées d'infiltrations péri-veineuses considérables. On observe de nombreux foyers hémorragiques.

Au niveau du testicule, la sclérose tend à circonscrire d'abord et pénétrer ensuite les zones de nécrose. On devine encore par

endroits l'ancienne architecture glandulaire. Il semble que la sclérose soit le processus de guérison envahissant peu à peu les foyers nécrotiques pour se constituer à eux. Au niveau de l'épididyme, il y a augmentation considérable de la gaine conjonctive, les canaux, dont les lumières sont obstruées à un degré variable, sont séparés entre eux par de larges bandes de tissu scléreux.

A un grossissement de 500 diamètres, l'examen de la périphérie d'une zone de nécrose testiculaire montre cet envahissement par le tissu scléreux (fig. 23).

Au niveau de l'épididyme, certains canaux ont leur épithélium détruit, d'autres ont leur lumière obturée partiellement ou complètement par des bourgeons inflammatoires. L'intensité de ces lésions testiculaires explique la gravité de l'orchite ourlienne dont la sclérose est le processus de guérison (fig. 24).

Que l'on compare cette étude histologique, le travail de Dopter et Repaci, et les lésions observées par Wollstein, on verra qu'à peu de chose près les descriptions se superposent.

PANCRÉAS.

Nous avons essayé de réaliser par deux fois chez le singe la pancréatite ourlienne expérimentale; les animaux succombèrent en moins de vingt-quatre heures et de quarante-huit heures.

Les connaissances acquises jusqu'à ce jour se bornent à l'observation de Lemoine et Lapasset. Nous avons observé des lésions analogues : énorme congestion viscérale, pas de péritonite, un pancréas ramolli, des surrénales hypertrophiées.

Le pancréas est le siège d'une légère diapédèse, le protoplasme glandulaire prend un aspect vitreux, il y a peu de modifications au niveau du foie, de la rate et de la surrénale, comme si les lésions toxiques étaient dominantes.

ORCHITE OURLIENNE EXPÉRIMENTALE. PHASE DE SCLÉROSE

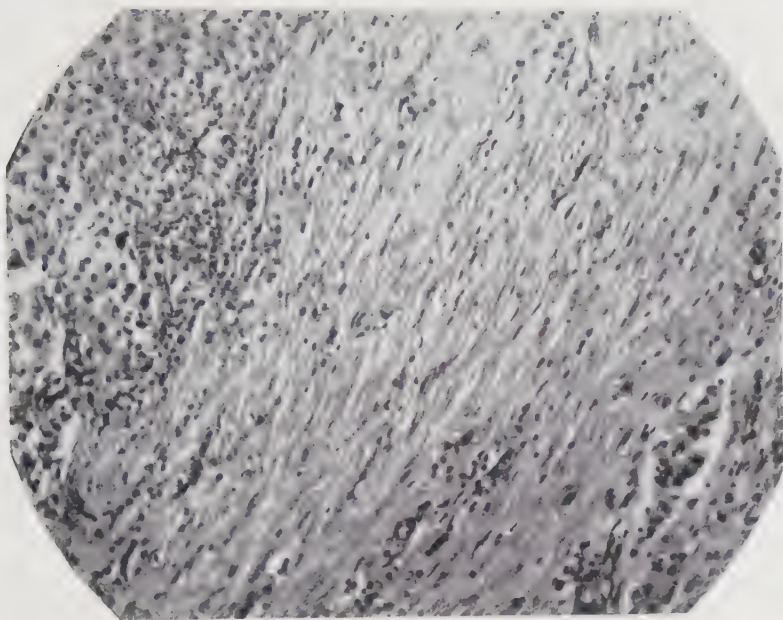


FIG. 23. — Sclérose testiculaire.]

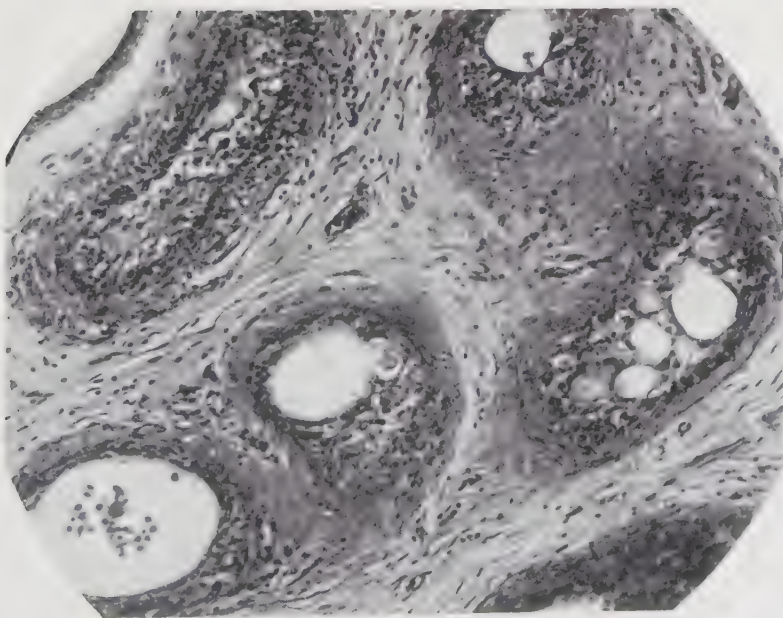


FIG. 24. — Sclérose épididymaire.

CHAPITRE XIV

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'IMMUNITÉ ANTISPIROCHÉTIENNE

Chez l'homme, les oreillons confèrent le plus souvent l'immunité après une première atteinte de l'organisme. Des récides ont cependant été décrites : la littérature médicale militaire, si abondante en ce qui concerne les oreillons, en contient de nombreux exemples : ce sont les cas rapportés par Servier, Fournier, Antony, Catrin, Tatrière, Nimier, Martin, confirmant les faits énoncés par Rilliet, les observations des médecins américains pendant la guerre de Sécession et les résultats de la statistique médicale militaire allemande. Si l'on veut, pour fixer les idées, conserver un chiffre : il ressort de la statistique de Catrin qu'il y eut 9 récides sur 157 cas, soit 6 p. 100 récides s'observant au bout d'un mois, de quelques mois, ou même après plusieurs années. Tatrière, Nimier, Martin rapportèrent même 3, 4, 5 attaques d'oreillons chez le même sujet.

Chez les animaux en expérience, mise à part la non-réceptivité de certains sujets appartenant à des espèces qui dans la nature ne contractent pas les oreillons, nous avons pu mettre en évidence l'immunité acquise après une première atteinte de la maladie.

Rappelons que Nicolle et Conseil avaient déjà signalé qu'un de leurs singes, inoculé avec de la sérosité parotidienne, avait résisté à une seconde infection.

Nos expériences sur l'immunité doivent être mentionnées,

car elles apportent encore une preuve de la spécificité du spirochète.

Un singe inoculé en mai 1924 avec du virus salivaire est protégé, en août, contre l'inoculation d'une culture, alors que le singe témoin a présenté une parotidite.

Un singe qui présente une parotidite après une inoculation par culture, est mis à l'abri d'une seconde infection également provoqué par l'inoculation d'une culture en août.

Nous n'avons pu, faute de matériel, réaliser encore l'immunité croisée inverse.

Chez le lapin, il en est de même : sur douze lapins inoculés dans une expérience ayant pour but d'étudier l'immunité et ayant présenté une orchite d'intensité variable, une deuxième inoculation, au bout de deux mois, ne détermine chez onze d'entre eux aucune réaction, ils sont indemnes, le douzième fait une récurrence accompagnée de lésions de peu d'importance.

Il pouvait être intéressant, à une époque où l'on tend à démembrer le mécanisme de l'immunité pour en faire l'apanage de certains territoires organiques, de vérifier si, malgré l'infection locale d'un testicule, le testicule du côté opposé était apte à contracter la maladie. Une première atteinte confère l'immunité aussi bien au testicule sain qu'à l'organe premièrement touché, et l'immunisation du lapin peut être obtenue par l'injection sous-cutanée et intraveineuse. Il est impossible ici de parler d'immunité locale.

Nous pouvons donc affirmer que la maladie ourlienne expérimentale confère l'immunité comme la maladie spontanée et que les récurrences sont aussi rares dans l'une que dans l'autre.

Nous avons essayé dans la mesure du possible de préciser les divers facteurs contribuant à la production de l'immunité.

MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ.

L'immunité dans cette affection à spirochètes nous semble relever de plusieurs facteurs et à notre avis le phénomène doit être dissocié.

Si l'on étudie la destruction des spirochètes dans l'organisme l'on doit considérer les réactions organiques d'une part et le rôle du sérum d'autre part. Il est bien évident que le testicule

ou la parolide réagissent à l'infection spirochétienne en suivant les lois générales de l'immunité : le rôle de la phagocytose est prédominant et la réaction organique n'est autre qu'une inflammation banale. Nous l'avons vu en étudiant l'anatomie pathologique des oreillons.

Tout aussi important est le rôle du sérum proprement dit : nous avons déjà étudié son action *in vitro*. Son rôle *in vivo* est considérable et nous voudrions attirer l'attention sur ces faits. Il suffit pour en vérifier l'importance de suivre le mécanisme de l'immunité chez le lapin ou le cobaye par inoculation intrapéritonéale. En pratiquant suivant la technique habituelle des prises d'exsudat péritonéal, on constate la disparition régulière des spirochètes au bout de vingt minutes, alors que les bacilles subsistent encore. Le premier temps consiste dans la destruction des spirochètes transformés en granules; il n'y a pas à ce stade participation des phagocytes : le rôle des leucocytes est secondaire à la spirochètolyse.

Le sérum joue un rôle au cours de l'évolution des spirochètoses, grâce à son action destructive sur les spirochètes. Il est possible qu'il existe des formes de résistance de ces organismes créant les métastases, à moins que celles-ci ne coïncident avec un fléchissement du pouvoir lytique du sérum.

L'existence d'une immunité démontrée, nous avons cherché à vacciner un animal en lui injectant des cultures de virulence modifiée.

Sachant que la virulence d'une culture est fonction de son âge, nous avons essayé sans succès de vacciner avec une culture atténuée par vieillissement, car une culture de trois mois, par conséquent riche en formes de dégénérescence et en corpuscules spirochètiens, ne détermine pas l'orchite chez le lapin et ne vaccine pas ces animaux. Réinoculés un mois après, en même temps que des animaux témoins, ils n'ont aucune immunité.

Une culture de spirochètes en sérum de cheval ne détermine pas l'orchite chez le lapin, mais le vaccine quel que soit le point d'inoculation : intra-testiculaire, intraveineux, sous-cutané. La virulence du spirochète pour le lapin peut disparaître après culture sur un milieu au sérum de cheval, tandis qu'elle est identique pour une autre espèce singe (*cynomolgus*, par exemple).

Cette première inoculation confère l'immunité, puisqu'elle permet aux animaux de résister à l'inoculation d'épreuve faite un mois après avec une culture en milieu usuel.

Il est donc possible d'immuniser un animal, à condition de le vacciner avec une culture contenant des spirochètes vivants parvenus à un certain stade de leur évolution. Passée cette phase de leur cycle évolutif ces organismes sont incapables de vacciner et de conférer la maladie.

Cette notion devra dominer les essais de vaccination humaine que l'on peut entreprendre après toutes ces expériences, essais de vaccination que nous sommes prêt à tenter, avec toutes les précautions d'usage, lorsque l'occasion nous en sera fournie.

La nature exacte de l'infection ourlienne nous étant connue, nous croyons qu'il sera désormais possible d'opposer à cette maladie une thérapeutique spécifique.

CHAPITRE XV

THÉRAPEUTIQUE ET PROPHYLAXIE

SÉROTHÉRAPIE.

Nous préparons, à l'heure actuelle, un sérum de cheval, dont nous essaierons, après contrôle sur les animaux, l'application sur l'homme. Les résultats indiqués par Debré et Joannon seraient encourageants, mais rien ne permet à l'avance de supposer que les anticorps formés par le cheval seront utilisables pour l'homme.

LA VACCINATION.

La vaccination constituera, croyons-nous, en dehors des épidémies ou au début de celles-ci la médication préventive, si elle est possible chez l'homme.

CHIMIOTHÉRAPIE.

Il était naturel, incriminant un spirochète comme agent étiologique des oreillons, d'essayer l'action de diverses médications spirochéticides. Ayant le choix entre le bismuth et l'arsenic, nous avons donné la préférence au second en raison de la plus grande rapidité habituelle de son action.

Chez l'animal, nous ne l'avons employé qu'à titre curatif. Le novarsénobenzol a une action incontestable sur la durée, la gravité de l'orchite, et surtout sur la sclérose. L'orchite d'un

lapin, traité avec 1/2 centigramme par kilogramme, n'aboutit pas à la sclérose et une fois la phase congestive disparue, le testicule reprend sa consistance normale.

Nous n'avons pu, malheureusement, essayer l'action des arsenicaux sur l'infection humaine que dans un nombre de cas trop restreint (10) pour pouvoir nous faire une opinion. Il nous semble cependant que l'injection en temps opportun d'un composé arsenical (novarsénobenzol, sulfarsénobenzol, etc.) suffit à localiser l'infection parotidienne à un seul côté. Ces premiers résultats doivent-ils, comme tous premiers résultats expérimentaux, être mis sur le compte d'une coïncidence heureuse? Nous ne les considérons que comme des indications thérapeutiques dont l'expérience apportera la confirmation ou l'infirmer.

Le traitement des oreillons et la prévention de l'orchite pourront être assurés par le traitement arsenical habituel, soit par injection intraveineuse ou sous-cutanée, soit par ingestion buccale de stovarsol ou tréparsol.

Nous n'avons pas la prétention de résoudre ici ces problèmes de thérapeutiques cliniques, mais il est de notre devoir de les poser. Seuls, les médecins ayant à leur disposition des collectivités de sujets jeunes pourront en poursuivre l'étude et il appartient à la médecine militaire, que la question de la prophylaxie ourlienne intéresse au plus haut point, de réaliser les expériences nécessaires et nullement dangereuses d'ailleurs.

PROPHYLAXIE.

La prophylaxie consistera surtout en temps d'épidémie dans la surveillance et le dépistage des malades atteints de manifestations légères, sous-maxillites, angines, susceptibles de disséminer la maladie. Etant donné l'innocuité du traitement et les quelques indications qui résultent de nos observations, on pourra tenter de combattre le germe encore au stade buccal par l'ingestion de stovarsol ou de tréparsol.

Une fois la maladie ourlienne déclarée, les précautions devront naturellement porter sur les objets de literie et sur tout ce qui a pu être souillé par la salive des sujets.

Il pourra, dans certaines conditions d'hospitalisation, être

utile de recouvrir la figure des malades encore au début de la maladie d'une gaze imprégnée d'un antiseptique à base d'essence par exemple, pour diminuer les chances de dissémination du virus ourlien.

Il nous semble dès maintenant qu'un fait pourra résulter de toutes les recherches : la discussion de l'utilité des vingt et un jours de quarantaine, grâce aux moyens thérapeutique et prophylactique dont nous disposerons avec la notion exacte de l'étiologie des oreillons.

CONCLUSIONS

La maladie ourlienne est déterminée par un spirochète particulier. Ce spirochète existe dans la salive, tout au début de l'affection et, à ce moment, il est relativement facile de l'obtenir par la technique que nous avons indiquée, en culture en milieux anaérobies, mélangé avec les différentes bactéries de la flore buccale. Pour l'élimination de la plupart de ces germes, le passage en sérum de cheval est indispensable. Très rapidement, en effet, sur ce milieu, les microbes associés disparaissent, à l'exception d'une bactérie mobile dont la symbiose pour le spirochète s'est montrée obligée. C'est en ensemençant dans le sérum de lapin les cultures sélectionnées, grâce au passage en sérum de cheval que nous avons pu réaliser les cultures les plus riches en spirochètes.

1° Au cours de son évolution, ce spirochète donne des formes granulaires d'une extrême finesse, quoique parfaitement colorables. L'expérience a montré que ces formes peuvent passer à travers les bougies filtrantes (Chamberland L₂ L₃) et, à ce titre, le spirochète des oreillons doit être classé parmi les germes donnant des formes filtrables.

Le spirochète des oreillons est susceptible de déterminer chez le singe (*Macacus sinicus*) une maladie expérimentale analogue à celle provoquée par l'inoculation directe du virus salivaire et identique à la maladie humaine. Les formes filtrables, inoculées dans le testicule du lapin, ont provoqué une *orchite* comparable à celle déterminée par les spirochètes dont elles provenaient.

En partant des lésions glandulaires expérimentales, nous

avons toujours pu obtenir en culture le spirochète et la bactérie, alors que la mise en évidence des formes spirochétiennes de cet organisme, sur les coupes, nous a été impossible, même par les méthodes considérées comme les plus électives.

Le sérum des sujets guéris d'oreillons jouit, même au bout de plusieurs mois, de propriétés agglutinantes et lytiques spécifiques vis-à-vis de ce spirochète. Les réactions biologiques constatables *in vitro* sont encore une preuve du rôle du parasite dans l'étiologie des oreillons.

La parotidite ourlienne débute par une inflammation péri-canaliculaire et inter-lobulaire qui devient secondairement intracanineuse. Les lésions testiculaires sont beaucoup plus importantes et la sclérose en constitue toujours le stade terminal. L'intensité de ce processus de sclérose explique la gravité, au point de vue fonctionnel, de la localisation testiculaire chez l'adolescent.

Quelques essais de thérapeutique clinique et de vaccination expérimentale laissent espérer que ces méthodes pourront, dans l'avenir, avoir une application dans la prophylaxie et le traitement des oreillons.

Vu : *Le Doyen de la Faculté,*

H. ROGER.

Vu : *Le Président de la Thèse,*

CH. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

HISTORIQUE

Historique clinique des oreillons.

- HIPPOCRATE. *Œuvres complètes*. Traduction de Littre, **2**, 1840, p. 600, 605.
- LAGHI et MANGOR, cités par Kelschin in *Traité des maladies épidémiques*, **3**, 1910, p. 28.
- PHATOLONGO, Lettre à Borsieri citée par Ozanam, in *Histoire médicale des maladies épidémiques*, **2**, p. 311.
- RILLIET. *Mémoires sur une épidémie d'oreillons qui a régné à Genève pendant les années 1848 et 1849*, **24**, p. 19.
- TROUSSEAU, Des oreillons. Leur nature contagieuse. *Gazette des Hôpitaux*, 27 août 1843, p. 405.
- GUÉNEAU DE MUSSY. *Clinique médicale*, **2**, 1875, p. 1.
- KELSCH. *Traité des maladies épidémiques*, **3**, 1910, p. 40.

BACTÉRIOLOGIE DES OREILLONS

- ECKLUND, cité par Kelsch in *Traité des maladies épidémiques*, **3**, 1910, p. 24.
- CAPITAN et CHARRIN. *Mémoires de la Société de Biologie*, **33**, 1881, p. 192.
- JACCOUD. *Cliniques médicales*, 1883-1884, p. 512.
- KARTH, Etude sur une forme grave d'oreillons. *Thèse de Paris*, 1883.
- OLLIVIER, De la contagiosité et du contagement des oreillons. *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, 1885.
- BOINET, Note sur le microbe des oreillons. *Lyon médical*, **48**, 1885, p. 286.
- BORDAS. *Mémoires de la Société de Biologie*, **41**, 1889, p. 644.
- LAVERAN et CATRIN. *Mémoires de la Société de Biologie*, **45**, 1893, p. 95 et 529.
- ANTONY, Oreillons. Quelques considérations sur leur contagiosité et leur évolution. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux*, **10**, 1893, p. 154.
- BUSQUET et FERRÉ, Des relations qui existent entre les lésions inflammatoires à streptocoque et les oreillons. *III^e Congrès français de Médecine*, Bordeaux, 1895.
- LETZERICH, Le bacille des oreillons. *Semaine médicale*, 1895, p. 395.
- MECRAY et WALSH, Some notes on the bacteriology of Mumps. *Medical Record* 26 septembre 1896, p. 1440.

- LEMOINE, Communication orale in Laveran. *Bull. Acad. de Médecine*. Rapport sur un mémoire du docteur Busquet : de la transmissibilité des oreillons de l'homme au chien, **38**, 1897, p. 255.
- BEIN et MICHAELIS, Ueber Mumpbakterien. *Verhandl. des XV. Congr. f. innere Med., Wiesbaden*, 1897, J.-F. Bergmann, p. 441. An. in *Schmidt's Jahrbuch*, **258**, 1898, p. 119.
- MICHAELIS, Des microbes des oreillons. *Semaine médicale*, 17^e année, 1897, p. 123.
- FRIEDEL PICK, Einiges über Mumps. *Wiener klin. Rundschau*, **16**, p. 309. Anal. in *Schmidt's Jahrbuch*, **326**, 1902, p. 171.
- CARRIÈRE, cité par Teissier et Esmein. Art. Oreillons in *Nouveau Traité de Médecine*, **2**, p. 493.
- TEISSIER et ESMEIN. *Mémoires de la Société de Biologie*, **60**, 1906, p. 803, 853, 897.
- KORENTSCHEWSKY, Zur Bakteriologie des parotitis epidimica. *Centralblatt f. Bakteriologie*, **44**, 1907, p. 394-407.
- DOPTER, cité par Teissier et Esmein. *Loc. cit.*, p. 494.
- VEDRENNES. *Recueil de Mémoires de médecine, chirurgie et pharmacie militaires*, **38**, 1882, p. 167.

REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE

- FERR, Ueber das Wesen des Mumps. *Archiv f. klin. Chirurg. v. Hagenbeck*, **20**, 1876, p. 606.
- GRANATA. *Medica Ital.*, **6**, 1908, 647-677. Anal. in *B. I. P.*, 1908, p. 1093.
- NICOLLE (Ch.) et CONSEIL. *C. R. Académie des Sciences*, **48**, 1913, p. 340; *Mémoires Soc. de Biologie*, **85**, 1913, p. 219.
- GORDON, Reports to the local Gov. *Boards on Public Health and Med. Subj.*, Londres, n° 96. 1914.
- WOLLSTEIN (Martha), Une étude expérimentale des oreillons. *Journ. of Experimental Medicine*, 1916, 1/22, p. 352; 1918, 2/28, p. 377.

MILIEU DE CULTURE

- MARTIN, PETTIT et VAUDREMER. *C. R. Soc. de Biol.*, **80**, 1917, p. 197-200.

CYCLE DES SPIROCHÈTES

- BALFOUR, Spirochatosis of sudanese tools. *Fourth Report Wellcome tropical Research Laboratories at the Gordon Memorial College Khartoum*, 1911; Resistent for of Treponema pallidum. *Journ. of the Royal Army Med. Corps*, **16**, p. 695.
- BOSANQUET, Brief notes of the structure and development of spirochæta aodontæ Keysselitz. *Quarterly Journ. of microscopical Science*, **56**, 1911, p. 387.
- BREINS, On the morphology and life history of spirochæta duttoni. *Annals of tropical med. and parasitology*, 1908, p. 435.
- CARTER, The presence of spirochæta duttoni in the ova of ornithodoros moubata. *Annals of tropical med. and parasitology*, 1907, p. 157.
- DUTTON and TODD, Morphology of spirochæta duttoni. *Lancet*, **52**, 1907 p. 1523.

- FANTHAM, Spirochæta and their granule phase. *British med. Journ.*, 18 mars 1916.
- O'FARREL et BALFOUR, Granule shedding in treponema pallidum and associated spirochæta. *Journ. of the Roy. Army med. Corps*, **17**, 1911.
- HINDLE, On the life cycle of spirochæta gallinarum. *Parasitology*, **4**, 1914, p. 463.
- HUBENER et REITER, Beiträge zur Aetiologie der Weil'schen Krankheit. 2^e Mitteil. *Deut. med. Woch.*, n^o 1, 1916, p. 1.
- KLARENBEEKE. *Sp. du lapin. Annales de l'Institut Pasteur*, 1920.
- LEISHMAN, Experiments in connection with the transmission of the tick fever. *Journ. of the Roy. Army Med. Corps*, **42**, n^o 2, 1909; Mechanism of infection in tick fever and hereditary transmission of spirochæta duttoni in the tick. *Lancet*, **1**, 1916, p. 1.
- LEISHMAN, « Granule » Clumps in Ornithodoros moubata and their relation to the spirochæta of African relapsing fever. *Annales de l'Institut Pasteur*, **32**, n^o 2, 1918, p. 49.
- MARCHOUX et COUVY, Argas et spirochètes. *Annales de l'Institut Pasteur*, **27**, 1913.
- MARTIN et PETIT. *Spirochètose ictérohémmorragique*. Paris, 1919.
- MEIROWSKY, Beobachtungen an lebenden Spirochäten. *Münch. med Woch.*, 1913, p. 1810.
- NOGUCHI, A method for the pure cultivation of pathogenic treponema pallidum. *Journ. of exp. med.*, **14**, 1911, p. 99; Treponema mucosum. *Journ. of exp. med.*, **16**, 1912, p. 194; Pure cultivation of spirochæta duttoni Rochii, obermeier, novyi. *Journ. of exp. Med.*, **16**, 1912, p. 199; Pure cultivation of spirochæta phagedenis. *Journ. of exp. Med.*, **16**, 1912, p. 261; Cultivation of spirochæta gallinarum. *Journ. of exp. Med.*, **16**, 1912, p. 620.
- REITER et RAMME, Beiträge zur Aetiologie der Weil'schen Krankheit, IV^e. Mitt. *Deut. med. Woch.*, 1916, p. 1282.
- SCOTT MACFIE, S. W., Urethral spirochaetosis. *Parasitology*, **9**, p. 274.
- TODD, The granules of spirochæta duttoni. *Bull. Soc. pathol. exotique*, **12**, n^o 9, 1919.
- WOLBACH, Distribution and morphology of spirochæta duttoni and Sp. Rochii in experimentally infected ticks. *Journ. of Med. Research*, **30**, 1914.
- WOLBACH and BINGER, Cultivation of a free living filterable spirochæta. *Journ. of Med. Research*, **30**, 1914, p. 9; A filterable spirochæta from free water. *Journ. of Med. Research*, **30**, 1914, p. 23.
- MENIAN GIESZCZYKIEWICZ, Recherches sur le spirochæta ictero-hémorragiæ. *Inada et Ido*; Sur les corpuscules apparaissant dans les cultures de spirochæta ictero-hémorragiæ. *Annales de l'Institut Pasteur*, **34**, 1920, p. 763.

SPIROCHÈTES DE LA BOUCHE

- HARTMANN et MUHLENS. *Zeit. f. Hygiene-Infek.*, **55**, 1916, p. 92-112.
- HOFFMANN et PROWAZEK. *Cent. f. Bakt.*, I. Abt., Or., **41**, 1906, p. 711-744, 817-821.
- MUHLENS. *Zeit. f. Hyg.*, **57**, p. 403-416.
- NOGUCHI. *J. exp. Med.*, **11**, p. 81-89; **16**, p. 194-198.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- CUCHE. *Bull. Soc. Med. Hôp.*, 5 mars 1897.
PRIESTLEY. *Journ. of Amer. Med. Ass.*, 7 juillet 1900.
JACOB. *British Med. Journ.*, 23 juin 1903.
GALLI. *Presse Méd.*, 1904; *India*, 1904.
CARNOT. *Th. Paris*, 1898; *P. N.*, 11 mai 1898.
CHAUFFARD et RAVAUT. *Arch. de Méd. exp.*, mars 1901.
LAPASSET et LEMOINE. *Soc. méd. des Hôp.*, 7 juillet 1905.
DOPTER et REPACI. *Arch. Méd. exp.*, septembre 1909, p. 533
SICARD et DOPTER. *C. R. Soc. Biol.*, 60, 1906, p. 317.

SÉROTHÉRAPIE

- DEBRÉ et JOANNON. *Journ. Méd. français*, 12, 10 octobre 1923.

Indications bibliographiques relevées par nous, mais non vérifiées.

- VOGELER, Chronic parotidis. *Archiv f. klin. Chir.*, 122, janvier 1923, 655-63.
KUROSU, Complications diagnosis through mumps. *Sci. Ikwai M. Y.*, 42, février 1923, 1-23.
VACAREZZA, 3 cases of mumps pancreatitis. *Sem. méd.*, 2, 14 décembre 1922, p. 1213-1228.
SCHUSSEL. *Veterinarchirurgie*, 1842.
HERTWIG, in Friedberger et Fröhner. *Pathologie et Thérap. spéciales des animaux domestiques*. Trad. franç. Paris, 1, 1891, p. 9.
WHITTAKER. *Mumps Papper's Text Book*.
MECRAY et WALSH, Some notes on the bacteriology of 'mumps. *Medical Record*, 26 septembre 1896, p. 1440.
-

TABLE DES FIGURES

Aspect à l'ultra-microscope	Fig. 1.	Pl. I
Frottis nitrés	Fig. 2, 3, 4.	Pl. I
Spirochète avec son cil	Fig. 5.	Pl. I
Forme de dégénérescence (?) d'un spirochète	Fig. 6.	Pl. I
Division régulière	Fig. 7.	Pl. I
Division irrégulière en trois spirochètes	Fig. 8.	Pl. I
Division irrégulière en deux spirochètes inégaux	Fig. 9, 10.	Pl. II
Mode de formation du granule spirochétien	Fig. 11, 12, 13.	Pl.
Granules spirochètiens avec leurs cils	Fig. 14, 15, 16.	Pl. II
Parotide : inflammation à point de départ péricanaliculaire.	Fig. 17.	Pl. III
Parotide : inflammation intra-acineuse	Fig. 18.	Pl. III
Sous-maxillaire : inflammation à point de départ périvasculaire et interacineux	Fig. 19, 20.	Pl. IV
Testicule : orchite aiguë (quarante-huit heures) du lapin	Fig. 21.	Pl. V
Testicule : orchite aiguë (quatre jours) du singe	Fig. 22.	Pl. V
Testicule : orchite phase de sclérose (testicule).	Fig. 23.	Pl. VI
Testicule : orchite phase de sclérose (épididyme).	Fig. 24.	Pl. VI

TABLE DES MATIÈRES

HISTORIQUE	15
INTRODUCTION	23
Chapitre I : Milieu de culture.	27
Chapitre II : Morphologie du spirochète	31
Chapitre III : Cycle évolutif du spirochète en culture.	39
Chapitre IV : Caractères biologiques	47
Chapitre V : Filtrabilité.	49
Chapitre VI : La bactérie associée	52
Chapitre VII : La culture mixte.	54
Chapitre VIII : Reproduction expérimentale des oreillons	56
Chapitre IX : Rôle du spirochète dans l'étiologie des oreillons	62
Chapitre X : Réactions biologiques.	70
Chapitre XI : Le spirochète dans l'organisme	75
Chapitre XII : Diagnostic différentiel du spirochète des oreillons avec les organismes voisins	80
Chapitre XIII : Anatomie pathologique	82
Chapitre XIV : L'immunité antispirochétienne	87
Chapitre XV : Thérapeutique et prophylaxie	91
CONCLUSIONS	95
BIBLIOGRAPHIE	97
